UNIVERSITE PAUL-SABATIER
U. E. R. des Sciences Médicales
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE
ANNÉE 1972 N° 40

INCIDENCE DU CANCER DU POUMON CHEZ LE SILICOTIQUE

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 22 mars 1972

PAR

Jean-Olivier VERGUET

Membres du Jury

MM. PLANQUES	*Président*	
ESCHAPASSE	*Assesseurs*	
BOLLINELLI		
FABRE		
PUJOL	*Suppléant*	

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1972

INCIDENCE
DU CANCER DU POUMON
CHEZ LE SILICOTIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0022

UNIVERSITE PAUL-SABATIER
U. E. R. des Sciences Médicales
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE
ANNÉE 1972 N° 40

INCIDENCE DU CANCER DU POUMON CHEZ LE SILICOTIQUE

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement le 22 mars 1972
PAR

Jean-Olivier VERGUET

Membres du Jury

MM. PLANQUES	*Président*	
ESCHAPASSE		
BOLLINELLI	*Assesseurs*	
FABRE		
PUJOL	*Suppléant*	

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

Président de l'Université ..... M. LARENG
1er Vice-Président ..... M. MATHIS
2e Vice-Président ..... M. MARTIN
3e Vice-Président ..... M. MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan .... M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil .. M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire ..... M. CALVET
Doyen honoraire ..... M. BRUSTIER

Professeur honoraire ..... M. VALLOIS
Professeur honoraire ..... M. TAPIE
Professeur honoraire ..... M. DELAS
Professeur honoraire ..... M. RISER
Professeur honoraire ..... M. BUGNARD
Professeur honoraire ..... M. VINCENT
Professeur honoraire ..... M. MOREL

Doyen honoraire ..... M. LAZORTHES

Professeur honoraire ..... M. BOUISSET
Professeur honoraire ..... M. CALMETTES
Professeur honoraire ..... M. THOMAS
Professeur honoraire ..... M. LAGROT
Professeur honoraire ..... M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire ..... M. FABRE P.
Professeur honoraire ..... M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique. . . .. M. DARDENNE
Clinique Médicale Sud ..... M. GADRAT
Clinique Chirurgicale ..... M. FICAT
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie. . . .. M. POULHES
Clinique Chirurgicale B et du Cancer. . . .. M. GRIMOUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie. . . .. M. PASQUIÉ
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique .....
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire. . . .. M. ENJALBERT
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques. . . .. M. BAZEX
Clinique des Maladies des Voies Urinaires. . . .. M. LHEZ
Clinique des Maladies Infectieuses. M. ARMENGAUD
Clinique Médicale Infantile et Puériculture. . . .. M. SOREL
Clinique Médicale de la première enfance. . . ..
Clinique de Neuro-Chirurgie .... M. LAZORTHES G.
Clinique Neurologique et Psychiatrique. . . .. M. GÉRAUD
Clinique Obstétricale ..... M. PONTONNIER
Clinique Odonto-Stomatologique .. M. CADENAT
Clinique Ophtalmologique ..... M. DEODATI
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale. . . .. M. CALVET
Clinique de Pneumo-phtisiologie. M. DELAUDE

Clinique Rhumatologique ..... M. RUFFIÉ R.
Accouchement et Obstétricie Sociale. . . .. M. MONROZIÈS
Anatomie. . . .. M. BASTIDE
Anatomie Pathologique ..... M. FABRE J.
Anatomie Appliquée .....
Anesthésie et Réanimation ..... M. LARENG L.
Bactériologie. . . .. Mme ENJALBERT
Biophysique Médicale A ..... M. AUVERGNAT
Biophysique Médicale B ..... M. BRU
Cardiologie Clinique et Expérimentale. . . .. M. CALAZEL
Chimie Biologique ..... M. VALDIGUIÉ P.
Electro-Radiologie. . . .. M. MARQUES
Embryologie Générale ..... M. BROUSSY J.
Hématologie. . . .. M. RUFFIÉ J.
Histologie. . . .. M. BIMES
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie. . . .. M. DENARD
Hygiène et Médecine Sociale .... M. MONNIER
Immunologie. . . .. M. DUCOS
Médecine Légale et Médecine du Travail. . . .. M. PLANQUES
Pathologie Chirurgicale ..... M. DAMBRIN
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale. . . .. M. BOULARD
Pathologie Médicale ..... M. RIBAUT
Physiologie. . . .. M. LAPORTE Y.
Physiologie Appliquée et Pharmacologie. . . .. M. BAISSET
Séméiologie et Clinique Médicale. M. LAPORTE J.
Thérapeutique. . . .. M. DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Chirurgie Générale	M. GÉDÉON
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM
Histologie et Embryologie	M. PLANEL
Médecine Générale	M. RASCOL
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX
Physiologie	M. MONTASTRUC
Physiologie	M. BESSOU
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUÈRES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE J.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIÉ P.
Carcinologie	M. ESTRADE
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI
Médecine Générale	M. ARLET
Pédiatrie	M. DALOUS
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.
Psychiatrie	M. GAYRAL
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC
Pédiatrie	M. RÉGNIER
Médecine Générale	M. RIBET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER
Biophysique	M. RÉGIS
Biophysique	M. GUIRAUD R.
Cardiologie	M. BOUNHOURE
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRÉ
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BÈS
Médecine Interne	M. FÉDOU R.
Médecine Interne	M. LE TALLEC
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF
Médecine du Travail	M. PUJOL M.
Néphrologie	M. CONTE J.
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA G.
Parasitologie	M. LARROUY
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBARÈDE J.-L.
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER
Physiologie	M. GERAL J.-P.
Physiologie	M. PAGÈS B.
Radiologie	M. COMBES P.
Rhumatologie	M. FOURNIE A.
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.
Urologie	M. PONTONNIER F.
Ophtalmologie	M. BEC

AGRÉGÉS

Chirurgie Générale ..... M. GAUBERT

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES
Obstétrique	M. ESPAGNO G.

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université ..... M. PRINEAU J.-P

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MES PARENTS

A MA GRAND-MERE

A MON FRERE

A MA FEMME

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PLANQUES

Professeur de Médecine Légale

et de Médecine du travail

Médecin des Hôpitaux

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse.

Qu'il nous soit permis de lui adresser avec nos remerciements, l'expression de notre déférente admiration.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ESCHAPASSE

Professeur de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Qu'il soit remercié de l'honneur qu'il nous fait d'être aujourd'hui notre juge et trouve ici l'expression de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BOLLINELLI

Professeur de Médecine Générale et Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de notre reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux

Nous sommes heureux de le voir siéger dans notre jury et nous l'en remercions.

Nous avons largement bénéficié de son travail, de ses conseils, et de son expérience.

Nous lui en savons gré et le prions de croire à notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PUJOL

Maître de Conférence Agrégé de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux

Il a été notre guide dans l'élaboration de cette thèse, sans ménager ni son temps, ni sa peine.

Nous avons trouvé auprès de lui un accueil que nous n'oublierons pas.

Nous lui exprimons toute notre respectueuse reconnaissance et notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HURON

Professeur

de Mathématiques appliquées à l'Université Paul-Sabatier

Attaché des Hôpitaux

Nous le remercions de son aide précieuse et de sa grande gentillesse.

Nous remercions également Monsieur F. TOLLON, docteur ès sciences, chargé de recherches au laboratoire de Minéralogie, pour les fructueux renseignements qu'il nous a fournis.

INTRODUCTION

Depuis 1930 le rôle de certaines poussières comme facteur étiologique éventuel du cancer bronchique a été très étudié. Ces nombreux travaux ont permis de dégager des conclusions qui sont généralement admises à l'heure actuelle et que l'on peut résumer de la façon suivante

— les poussières d'amiante, de nickel, de chrome, d'arsenic, de minerai de fer, sont incriminées dans la genèse de certains cancers bronchiques ;

— par contre le rôle cancérigène de la silice est la plupart du temps nié.

Il nous a paru intéressant de vérifier si les constatations faites dans notre région allaient dans ce sens en ce qui concerne la silice :

— non pas tant pour réviser une opinion qui semble désormais bien établie ;

— mais plutôt pour exclure le rôle de facteurs locaux surajoutés à la silice que l'on pourrait évoquer, par exemple, si l'on constatait une fréquence particulière des cancers bronchiques dans certaines mines de notre région.

Dans ce but notre démarche a été double :

— Nous avons tout d'abord recherché parmi les dossiers du Collège des Trois Médecins de Toulouse les cas de cancer bronchique;

— Puis, parmi des malades tout-venant, opérés pour cancer du poumon, ceux qui présentaient des lésions anatomo-pathologiques de silicose.

Nous suivrons dans notre exposé le plan suivant :

HISTORIQUE

— Rôle cancérigène prouvé de certaines substances.

— Rôle cancérigène éventuel de la silice.

— Rôle protecteur éventuel de la silice.

ETUDE DES DOSSIERS DU COLLEGE DES TROIS MEDECINS DE TOULOUSE

— Exposé des observations de cancer bronchique.

— Discussion de ces observations.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE PIECES OPERATOIRES DE CANCER BRONCHIQUE

PROBLEMES PRATIQUES POSES PAR L'ASSOCIATION SILICOSE-CANCER

— Problèmes de diagnostic.

— Problèmes de traitement.

— Evolution.

CONCLUSION

HISTORIQUE

Rôle cancérigène de certains minerais.

De nombreux travaux ont été effectués pour déterminer si certaines professions prédisposaient au cancer bronchique, et pour dépister éventuellement les substances cancérigènes correspondantes.

Ces substances sont présentes dans certains minerais; les mineurs apparaissent donc comme les premiers exposés et constituent ainsi un matériel de choix pour les chercheurs.

Au XVI[e] siècle déjà AGRICOLA et PARACELSE remarquent chez les mineurs d'Erzgebirge en Saxe la présence d'une maladie des poumons, la Bergkrankheit, entraînant une mortalité particulièrement élevée.

En 1879, HARTING et HESSE (69) reconnaissent en cette maladie un cancer bronchique. Ils en expliquent la grande fréquence dans les mines de Saxe, du Schneeberg et du Joachimstal par la présence d'arsenic.

Un demi-siècle plus tard THIELE, ROSTOKI, SAUPE et SCHMORL (139); LOEWY et SIKL (90, 130) incriminent l'exposition des mineurs aux poussières de minerai radioactif.

Effectivement, de nombreux auteurs sont amenés par la suite à reconnaître le rôle, joué par l'inhalation de poussières radioactives dans la genèse de certains cancers bronchiques (74, 75, 88, 105).

Suscitées par ces premiers travaux, de nombreuses recherches sont consacrées par la suite au rôle éventuel de diverses autres poussières.

A partir des années 1940, on découvre chez les mineurs et les travailleurs d'amiante des cancers bronchiques et des mésothéliomes pleuraux particulièrement fréquents.

De nombreux chercheurs de toutes nationalités s'intéressent à ce problème et en décrivent les données (5, 11, 14, 20, 33, 40, 41, 44, 51, 77, 109). Le rôle cancérigène de l'amiante bien qu'il soit encore très discuté est reconnu par la majorité des auteurs.

Par la suite on incrimine également les chromates dans un très grand nombre de publications (Baetjer [12], Bidstrup [13], Breslow [22], Chiurgo [33], Doll [46], Dunner et Hicks [50], Hueper [75]).

De la même façon les poussières de nickel sont mises en cause par Bourasset et Galland (15) ; Doll (46) ; Hueper (75). Celles d'arsenic par Rostoki (139), Hueper (75), Galy (57).

De 1950 à 1960, Doll (43 à 48) fait la synthèse de toutes ces recherches.

De plus, il confirme et authentifie par des travaux expérimentaux le rôle cancérigène des poussières d'amiante, de chrome, de nickel et d'arsenic.

Plus récemment, dans les années 60, on se demande si la pneumoconiose des mineurs de fer, la sidérose, favorise ou non l'apparition du cancer bronchique.

De nombreux auteurs étrangers (14, 17, 134, 142, 150) ou français (21, 35, 98, 116, 117, 118) trouvent des taux de cancer plus élevés chez les mineurs de fer que chez les non-mineurs.

Pour expliquer ce fait, Bonser, Faulds et Stewart (14), à la suite d'Anderson et Dible (6), de Turner et Grace (142) ou encore de Campbell (26) attribuent un rôle cancérigène au mélange bioxyde de silice-oxyde de fer.

Cependant aucune explication pathogénique décisive ne peut être retenue jusqu'à présent.

Rôle cancérigène éventuel de la silice.

Dès que l'incidence de certaines poussières sur la fréquence du cancer bronchique est connue, de nombreux chercheurs se demandent si la silice peut avoir elle aussi une influence.

Les premiers travaux sont publiés à partir de 1930.

Il s'agit :

— d'une part, de statistiques radiologiques effectuées dans des mines américaines et rapportées par Leroy et Gardner (58) et par Vorwald et Kerr (145) ;

— d'autre part, des statistiques nécropsiques du Bureau Médical Sud-Africain de Tuberculose.

Ces deux relevés sont dignes d'intérêt, mais le second constitue la base la plus solide et la plus rigoureuse.

En effet, les seuls arguments radiologiques sont insuffisants pour affirmer l'existence d'un cancer bronchique. De plus l'image d'un poumon indemne de cancer à un moment donné n'exclut pas que le sujet puisse développer par la suite une néoplasie.

De ces premières statistiques se dégage déjà la conclusion que le taux de cancers bronchiques chez les mineurs n'est pas plus élevé que chez les non-mineurs.

Par la suite, de nombreux auteurs ne se contentent pas de ces seuls résultats et jugent utile de les vérifier personnellement.

— Dans une première période, jusqu'en 1945, deux tendances coexistent :

  - pour les uns, la silicose favoriserait le cancer,
  - pour les autres, il n'y aurait aucune relation de causalité entre silicose et cancer.

— Dans une deuxième période, de 1945 à nos jours, presque tous les auteurs s'accordent pour nier une quelconque relation de causalité.

Première période (1930-1945).

Les deux opinions se retrouvent aussi bien dans les constatations cliniques que dans les travaux expérimentaux.

a) *Etudes cliniques.*

— Pour les uns, les plus nombreux, la silicose ne favorise pas l'apparition du cancer bronchique. Telle est l'opinion des auteurs anglo-saxons : Allen (3), Charr (31), Kennaway (80), Lovelok (91), et des auteurs allemands : Schulte (126), Schultz (127).

— D'autres tels Anderson et Dible (6), Fine et Jaso (52), Klotz (85), soutiennent des thèses radicalement opposées.

Les travaux de Klotz semblent les plus importants, mais ils ont été très contestés parce que très discordants par rapport aux autres recherches (1).

En effet, en 1939, Klotz trouve un taux de mortalité par cancer bronchique de 8 % chez les mineurs et de 1,17 % chez les non-mineurs.

Il en conclut que la silicose prédispose au cancer bronchique et il avance des explications pathogéniques reprises plus tard par Wiesinger (149).

Il invoque :

— soit des facteurs locaux : désordres oxydo-réducteurs intracellulaires, perturbations métaboliques caractérisées par une diminution des besoins en oxygène des cellules du parenchyme pulmonaire remanié par la sclérose silicotique,

— soit une action générale de la silice.

Il rejette l'hypothèse d'une action cancérigène par irritation des bronches, hypothèse formulée par Campbell (26) à la suite de ses travaux expérimentaux.

---

(1) Il faut effectivement reconnaître qu'ils ne tenaient pas compte de certains facteurs d'erreur statistique. Ses chiffres ne portaient en effet que sur un très petit nombre de cas (50 silicotiques).

b) *Travaux expérimentaux.*

Ils ont été réalisés à la même époque, parallèlement aux études cliniques.

Les plus intéressants sont ceux de Vorwald et Kerr (144) et ceux de Campbell (26, 28).

— En 1938, Vorwald et Kerr exposent à la silice 3 338 animaux d'espèces différentes et n'observent aucune apparition de tumeurs malignes.

— En 1940, Campbell soumet des souris à un mélange de silice et de différents métaux. Il note chez elles un taux de cancer trois fois plus élevé que chez les souris non exposées.

Campbell justifie ces résultats par l'action irritative que la silice exercerait sur les bronches.

Mais on a pu lui objecter que des conclusions valables pour l'animal ne le sont pas nécessairement pour l'homme (Lovelok [91]).

De plus, Campbell n'exposait pas ses animaux à de la silice pure, mais à de la silice associée à divers métaux tels que le nickel ou l'oxyde de fer.

Ce sont ces métaux que l'on a tendance à incriminer de nos jours, et non pas la seule silice.

Deuxième période (1945 à nos jours).

Quelques rares auteurs continuent de trouver une fréquence anormale de cancer bronchique chez les silicotiques; ainsi Grosse (67), chez 310 silicotiques, affirme un taux de cancer de 7,4 %, mais il se montre très réservé à l'égard de ses propres résultats.

Cependant la presque totalité des travaux de cette époque nient un rôle favorisant de la silice dans la genèse du cancer bronchique.

De nombreuses statistiques sont alors publiées, mais beaucoup d'entre elles ne s'avèrent guère cohérentes :

— elles ne portent en effet que sur des séries très limitées de cas, non personnels, extraits de la littérature;

— elles ne comportent aucune statistique de référence;

— elles ne précisent pas habituellement comment les cancers auxquels elles se rapportent ont été prouvés.

Nous limiterons donc l'aperçu historique de cette période aux auteurs qui ont exposé un nombre suffisant de cas précis et personnels. Leurs études apparaissent d'ailleurs décisives.

Fruhling (56) affirme en 1953, au XXIX[e] Congrès de Médecine Sociale et de Médecine du Travail : « La Silicose ne prédispose pas au cancer pulmonaire ».

Astori (10), Chiurgo (33), Gooding (64), James (78), Kennaway (82), Mac Vittie (92), Meiklejohn (94), Rosselet (115), Rüttner (120), Schoch (125), Smith (131), Sporlein (133), Westermann (148) abondent en ce sens, ainsi que les travaux expérimentaux de Doll (46) et de Bryson et Bischoff (25).

Les travaux plus récents sont en accord avec cette opinion et, de nos jours, lorsqu'un auteur découvre une fréquence élevée de cancers dans une région minière donnée, il a tendance à expliquer cette exception par des facteurs purement locaux.

Ainsi Myers (103) pense qu'en présence d'un taux élevé de cancers dans une mine, il est bon de se pencher sur la composition géologique de la région et, en particulier, sur la radioactivité du minerai.

Qui plus est, Gough (65), Chatgidakis (32), Goldmann (62), Ashley (8), Ruttner (122) trouvent des taux de cancers bronchiques plus bas chez les silicotiques que chez les non-silicotiques, et invoquent un rôle protecteur de la silice.

POURCENTAGE DE CANCER BRONCHIQUE
CHEZ LES MINEURS
D'APRES QUELQUES AUTEURS

Date	Auteur	Nombre de mineurs concernés	Pourcentage de cancers chez les mineurs	Pourcentage de cancer chez les non-mineurs
1930	Bureau Medical Sud-Africain	1 458	0,70 %	0,71 %
1937	Charr	174	2,4 %	
1938	Vorwald et Kerr (statistiques radiologiques)	12 206	0,014 %	0,074 %
1939	Klotz	50	8 %	1,17 %
1949	Meiklejohn	275	1,9 %	9,1 %
1949	Ruttner	271	1 %	2 %
1952	Fruhling	156	5,12 %	6,05 %
1952	Sporlein	383	1,82 %	
1953	Rosselet	2 204	1,20 %	
1954	Schoch		2,54 %	1,50 %
1955	James	1 827	3.3 %	5,4 %
1955	Grosse	310	7,4 %	
1967	Myers	5 096	12 %	2,9 %
1967	Nicod	382	6,8 %	
1969	Ruttner	688	2,33 %	3,99 %

Ce tableau est donné à titre indicatif, mais n'a pas de véritable valeur statistique, dans la mesure où il ne comporte pas toujours le nombre de sujets de chaque catégorie, mineurs et non-mineurs dans chaque série.)

Rôle protecteur éventuel de la silice.

Avant même ceux que nous venons de citer, différents auteurs avaient déjà constaté que les silicotiques étaient assez rarement atteints de cancer, et essayé de justifier leurs constatations par des théories diverses.

Tout d'abord, certains tels Stocks, Blalock, Lewis, Urqhart (cités par P. Chabannes [30]), Kennaway (81), Leicher (89), Meiklejohn (94), Sporlein 1133), ont invoqué un rôle réellement protecteur de la silicose.

Ils justifiaient leur théorie par le fait que c'est dans les silicoses les plus massives qu'on observe le moins de cancers.

En effet, James (78), en 1955, trouvait un taux de cancer de 5,1 % chez les silicotiques légers et de 1,4 % chez les malades atteints d'une pneumoconiose grave. Westermann (148), Kennaway (80) abondent dans ce sens.

Cependant, d'autres chercheurs, n'admettant pas ce rôle protecteur de la silice, ont essayé d'expliquer la moindre fréquence du cancer chez les silicotiques de diverses manières :

— Grosse (67), Schoch (125), Fruhling (54) pensent que les silicotiques meurent trop jeunes pour parvenir à l'âge normal de développement d'un cancer.

— On a pu également alléguer une moindre consommation de tabac chez les mineurs, qui seraient ainsi moins exposés au cancer bronchique. Ils fumeraient moins :

  • car ils travaillent en galeries où cela leur est interdit ;

  • car l'inhalation de poussières leur en ôterait l'envie.

Ces arguments sont très combattus par les auteurs modernes. Ainsi :

— Ashley (9), en 1938, montre que l'âge moyen de mort par cancer bronchique est de 10 ans inférieur à l'âge moyen de mort par silicose; Rüttner (122)

fait la même constatation et révèle que le taux maximum d'apparition du cancer se trouve dans la même tranche d'âge chez les silicotiques que chez les non-silicotiques.

— Goldmann, à la suite d'importants travaux, parvient à la conclusion que les mineurs fument au moins autant que la moyenne de la population.

Comment la silicose protègerait-elle du cancer ?

Ashley (8), à la suite de Leicher (29), Meiklejohn (94) et Sporlein (133) pense à un processus immunitaire.

Gough (65) pense que la sclérose silicotique détruit un certain nombre de cellules épithéliales et qu'ainsi il y aurait un plus petit nombre de ces cellules susceptibles de subir une dégénérescence maligne.

De toute manière, ce ne sont là qu'hypothèses, et aucune de ces explications n'apparaît décisive.

*
**

A la lumière de cet aperçu historique, nous pouvons dire que :

— sur un plan mondial, la silicose ne semble pas prédisposer au cancer bronchique;

— mais, pour une région particulière, la relation silicose-cancer est variable et elle peut dépendre de facteurs indépendants de la silice.

ETUDE DES DOSSIERS DU COLLEGE DES TROIS MEDECINS DE TOULOUSE

La première partie de notre travail a consisté en la recherche et l'analyse des cancers bronchiques observés parmi les malades expertisés par le Collège des Trois Médecins de Toulouse.

Les malades expertisés par le Collège des Trois Médecins de Toulouse ne constituent pas la totalité des sujets exposés au risque silicogène dans la région mais en représentent une partie importante.

Ces expertises sont précédées de trois jours d'hospitalisation et ne comportent pas seulement les examens prévus par la loi (examens radiologiques, exploration fonctionnelle respiratoire), mais aussi trois recherches de bacille de Koch dans les crachats, un bilan biologique et tous les examens complémentaires éventuels permettant de dépister un cancer (bronchoscopie, biopsies).

Le Collège des Trois Médecins a expertisé, de 1955 à 1969 inclus, 2 348 sujets. Ces 2 348 sujets ne constituent pas un groupe homogène.

En effet, on peut distinguer parmi eux deux catégories :

— *Ceux qui ont bénéficié d'une reconnaissance de maladie professionnelle (au nombre de 1593).*

La plupart d'entre eux ont été revus à diverses reprises, en particulier au cours d'expertises pour aggravation, qui pouvaient permettre de dépister un cancer bronchique.

Souvent en cas de décès, même dû à une autre maladie, tel un cancer bronchique, le rapport avec la maladie professionnelle s'est posé et le dossier a été alors réexaminé par le Collège des Trois Médecins.

— *Ceux qui ont été rejetés après expertise (au nombre de 755)*, soit parce qu'ils n'avaient pas été vraiment exposés à un risque et qu'ils n'étaient pas réellement empoussiérés : soit parce que réellement empoussiérés, ils ne répondaient pas aux critères médico-légaux de silicose. Ils n'ont donc été vus le plus souvent qu'une seule fois et ils ont pu par la suite développer un cancer bronchique sans que le Collège des Trois Médecins en ait eu connaissance.

Ces réserves faites, nous allons, dans un premier temps, rapporter les observations (1) de cancer :

— 9 chez les malades reconnus comme silicotiques,

— 5 chez les sujets empoussiérés mais non indemnisés.

Dans un deuxième temps, nous discuterons ces observations et essaierons d'en tirer quelques premières conclusions.

Exposé des observations de cancers bronchiques.

A) *Cancers bronchiques observés chez les malades reconnus comme silicotiques.*

1) *M. CAM...* a travaillé comme mineur de fond aux Houillères du Bassin d'Aquitaine pendant 11 ans et 7 mois.

Il est atteint d'une silicose discrète indemnisée à plusieurs reprises.

Cette silicose se traduit :

— cliniquement, par une toux ne ramenant aucune expectoration et par un essoufflement modéré à l'effort;

— radiologiquement, par une réticulation des deux champs pulmonaires et par des opacités micronodulaires étendues à un tiers des champs pulmonaires (M I).

(1) Ces observations sont parfois incomplètes. En effet, certains malades une fois le diagnostic de cancer porté, ont été traités hors de Toulouse et nous n'avons parfois pas pu connaître leur devenir.

A l'âge de 63 ans, alors qu'il n'est plus exposé au risque silicogène depuis 3 ans, M. CAM... est présenté au Collège des Trois Médecins pour aggravation de son état.

En effet, le malade se plaint d'un amaigrissement, d'une fatigue anormale, d'un manque d'appétit, d'une accentuation de la toux et de l'essoufflement.

Les radiographies et tomographies montrent qu'aux images de silicose antérieures s'est ajoutée une opacité rétractile du lobe supérieur droit.

Une bronchoscopie est alors pratiquée, elle révèle la présence d'un bourgeon au niveau de la bronche lobaire supérieure droite. L'aspiration ramène des cellules néoplasiques.

Le malade meurt quinze mois après la découverte du cancer.

2) *M. ESC...* a travaillé une dizaine d'années dans des mines de fer. Il a arrêté ce travail depuis 5 ans en raison d'une silicose discrète.

Il est revu par le Collège des Trois Médecins à l'âge de 54 ans.

L'état général est mauvais, la toux et la dyspnée sont modérées, l'examen clinique met en évidence un syndrome de condensation de la base droite.

La vitesse de sédimentation est accélérée (30/60).

Les radiographies et tomographies pulmonaires montrent une majoration des images de silicose (opacités macronodulaires étendues à la totalité des champs pulmonaires : N III).

Elles décèlent en outre une opacité rétractile de tout le tiers inférieur du poumon droit.

A la bronchoscopie, il y a un énorme bourgeonnement obstruant les bronches lobaires moyenne et inférieure droites.

L'examen cytologique des crachats et l'examen anatomo-pathologique du prélèvement biopsique montrent qu'il s'agit d'un épithélioma épidermoïde différencié.

Une pneumonectomie droite est pratiquée mais elle ne peut éviter un envahissement de l'œsophage dont le malade va décéder neuf mois plus tard.

3) *M. FAB...* a travaillé pendant 25 ans comme tailleur de granit. C'est un silicotique connu qui se plaint de phénomènes de toux et d'un essoufflement modéré.

Sur le plan radiologique, on note une réticulation des deux champs pulmonaires et des opacités micronodulaires étendues au tiers des champs pulmonaires (M I).

A l'âge de 65 ans, 3 ans après la cessation de son travail, il est présenté au Collège des Trois Médecins pour aggravation :

Très mauvais état général, toux quinteuse ramenant une expectoration muco-purulente, V S très accélérée (70/110).

Des radiographies et tomographies montrent en plus des images de silicose une opacité floue, diffuse, du tiers supérieur du poumon droit avec ascension du hile et du diaphragme. La radioscopie met en évidence une paralysie phrénique droite.

A la bronchoscopie, on voit une sténose complète de la bronche lobaire supérieure droite.

L'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic : épithélioma épidermoïde.

4) *M. GRZ...*, âgé de 75 ans, a travaillé pendant 28 ans aux Houillères du Bassin d'Aquitaine.

Il est présenté au Collège des Trois Médecins pour délai de prise en charge dépassé (19 ans).

Depuis quelque temps, l'état général de ce malade s'est altéré; sont apparus : un essoufflement, une toux ramenant une expectoration muqueuse; le malade se plaint d'un point de côté. On pratique alors des investigations complémentaires :

— La vitesse de sédimentation est accélérée (52/72).

— Les examens radiologiques décèlent :

- une opacité irrégulière, diffuse, rétractile du lobe supérieur droit, prise tout d'abord pour une image pseudo-tumorale;
- un épanchement pleural qui va récidiver après évacuation;
- une fibrose pulmonaire sans micronodulation et de nombreuses adénopathies hilaires en coquilles d'œufs.

La preuve histologique du cancer n'a pu être faite, mais l'âge du malade, l'apparition d'un épanchement pleural récidivant, l'aspect radiologique et tomographique des lésions, l'existence d'une V S accélérée font suspecter une néoplasie pulmonaire.

Le malade est mis à un traitement antimitotique qui ne peut freiner l'évolution de la tumeur entraînant une issue fatale neuf mois plus tard.

5) *M. NUN...* a travaillé une dizaine d'années aux Houillères du Bassin d'Aquitaine.

Il a cessé son travail il y a 16 ans du fait d'une silicose importante expertisée de nombreuses fois.

Cette silicose se caractérise :

— cliniquement, par une dyspnée, une toux, une expectoration muqueuse importante;

— radiologiquement, par des opacités nodulaires étendues aux deux tiers des champs pulmonaires et par une opacité pseudo-tumorale sous-claviculaire droite de type B.

A l'âge de 71 ans, le malade est revu par le Collège des Trois Médecins pour altération de l'état général et pour une toux devenue plus fréquente ramenant une expectoration muco-purulente.

Les examens radiologiques montrent, en plus des images de silicose préexistantes :

— une opacité dense médiastino-pulmonaire siégeant à la partie supérieure et moyenne du champ pulmonaire gauche;
— une soufflure de la partie externe de la 9e côte.

La bronchoscopie révèle, au niveau de la bronche lobaire supérieure gauche, un cancer bourgeonnant ulcéré et surinfecté par endroits.

L'examen anatomo-pathologique du prélèvement biopsique effectué au niveau de la tumeur et de la métastase costale précise le type du cancer : épithélioma épidermoïde peu différencié.

Le malade meurt huit mois plus tard des suites du cancer bronchique.

6) *M. PAS...* a travaillé comme mineur de charbon pendant près de 24 ans.

Il est présenté au Collège des Trois Médecins pour délai de prise en charge dépassé (13 ans).

Ce malade se plaint de l'apparition d'une toux ramenant des crachats muqueux parfois hémoptoïques, d'un essoufflement, de douleurs thoraciques.

Les radiographies et tomographies pulmonaires montrent :
— des adénopathies hilaires en coquilles d'œufs,
— une opacité sous-claviculaire gauche excavée.

Plusieurs examens des crachats sont effectués, un seul de ces examens met en évidence des cellules néoplasiques.

Le malade, refusant les investigations complémentaires proposées et toute sanction chirurgicale, a été perdu de vue par son médecin. Il présentait alors une énorme masse excavée du sommet gauche très en faveur d'un cancer bronchique.

7) *M. ROV...* a été employé dans la métallurgie pendant une trentaine d'années. Il a travaillé 9 ans comme meuleur

et, par la suite, il a effectué quelques légers décapages sur lames de cuivre.

Ce malade est en très mauvais état général, il est cyanosé et très essoufflé.

Les radiographies et tomographies pulmonaires montrent des images de silicose des meuleurs et des sableurs : réticulation dense et micronodulation étendue à la totalité des champs pulmonaires (M III) avec, à gauche, ébauche d'une opacité prise alors pour une image pseudo-tumorale.

L'exploration de la fonction respiratoire met en évidence une insuffisance ventilatoire notable avec plus particulièrement une diminution très importante du coefficient du Tiffeneau.

A l'électrocardiogramme existent des signes de « cœur pulmonaire chronique » : hypertrophies auriculaire et ventriculaire droites, bloc de branche droit.

Six mois après cette première constatation de silicose, le malade meurt et son dossier est transmis au Collège des Trois Médecins pour que celui-ci décide si le décès est imputable ou non à la silicose. Le dossier comprend un rapport nécropsique indiquant la présence d'un cancer du poumon gauche avec métastases hépatiques.

8) *M. SAN...* a travaillé 20 mois comme mineur aux mines de Salsigne (or, argent, bismuth, arsenic). Depuis 26 ans, il occupe un emploi le mettant à l'abri de tout risque silicogène.

A la suite d'une hémoptysie, il est présenté, à l'âge de 61 ans, au Collège des Trois Médecins pour insuffisance d'exposition au risque et pour délai de prise en charge dépassé.

Cliniquement, l'état général du malade est médiocre, on note la présence d'un syndrome paranéoplasique cutané.

Les radiographies et tomographies montrent :

— des images de silicose, opacités punctiformes éten-

dues à la totalité des champs pulmonaires (P III) ; adénopathies hilaires en coquilles d'œufs ;

— une opacité arrondie dense de la base pulmonaire droite.

Deux examens répétés de crachats montrent la présence de « cellules polyédriques à cytoplasme acidophile et à noyaux volumineux nucléolés ».

A la bronchoscopie, il y a un bourgeon obstruant la bronche lobaire inférieure droite. La biopsie est impossible du fait de l'éloignement de la tumeur.

Le malade refuse l'intervention chirurgicale et meurt un an après la découverte du cancer.

9) *M. ZAB...* a travaillé comme mineur 11 ans, dont 7 ans aux mines de Salsigne. Il a cessé son travail de mineur depuis 24 ans.

Ce malade est atteint d'une silicose grave qui s'est compliquée tout d'abord d'une tuberculose étendue guérie depuis 10 ans, puis d'un cœur pulmonaire chronique.

A l'âge de 62 ans, il est vu une nouvelle fois par le Collège des Trois Médecins.

Il présente un état général très mauvais, il est subfébrile, la dyspnée et la toux se sont majorées. L'expectoration est devenue plus abondante, souvent elle est hémoptoïque.

Sur les radiographies on voit :

— des images de silicose et des images de cicatrices d'une tuberculose étendue : opacités macronodulaires étendues aux deux tiers des champs pulmonaires, emphysème des bases, images calcifiées sous-claviculaires droites;

— une énorme opacité du lobe inférieur droit débordant sur le hile. Le diaphragme droit est très surélevé, ce qui peut répondre à une paralysie de ce muscle.

La bronchoscopie permet de déceler un bourgeon obstruant complètement la bronche lobaire inférieure droite. La biopsie montre qu'il s'agit d'un épithélioma épidermoïde.

Le malade meurt six mois plus tard, des suites du cancer bronchique.

B) *Cancers bronchiques observés chez les malades empoussiérés non reconnus silicotiques.*

10) *M. AHF...*, 55 ans, a travaillé moins de 2 ans aux mines de Salsigne. Il n'est plus exposé au risque silicogène depuis 17 ans.

A la suite d'un épisode pulmonaire pseudo-grippal, des examens radiologiques sont pratiqués. Ils ne montrent aucune image de silicose, mais par contre mettent en évidence une opacité de la base droite.

A la bronchoscopie, il y a un bourgeon au niveau de la pyramide basale droite. L'aspiration ramène des cellules néoplasiques.

Six mois plus tard, ce malade subit une pneumonectomie droite. L'examen de la pièce opératoire :

- révèle qu'il s'agit d'un épithélioma épidermoïde différencié,
- ne permet de constater aucune lésion silicotique.

Un an après l'intervention, le malade meurt d'une métastase cérébrale.

11) *M. JOU...*, 52 ans, a été employé pendant 10 ans à l'atelier de la gazetterie dans une usine de céramique. Il a cessé ce travail depuis 3 ans.

Ce malade se plaint d'un amaigrissement récent, de phénomènes de toux ramenant des crachats striés de sang, d'un essoufflement, d'une modification de la voix.

L'examen clinique met en évidence une paralysie récurrentielle et de nombreux râles bronchiques prédominants à gauche.

Les examens radiologiques mettent en évidence :

— une rétraction de tout l'hémithorax gauche et une opacité oblongue diffuse, dense, parahilaire et hilaire gauche;

— ils ne montrent, par ailleurs, aucune image de silicose.

La bronchoscopie permet de voir une légère sténose au niveau de la bronche souche gauche.

L'examen cytologique des crachats complète le diagnostic : épithélioma épidermoïde.

12) *M. PIN...*, 51 ans, a travaillé pendant une dizaine d'années dans des mines diverses, en particulier dans des mines de plomb. L'exposition a cessé il y a 6 ans.

Les examens radiologiques pratiqués à l'occasion d'un épisode pulmonaire aigu :

— ont montré à droite un condensation rétractile rétro-hilaire correspondant à une atélectasie du Nelson;

— n'ont révélé aucune image de silicose.

A la bronchoscopie, on a pu voir une sténose de la branche apicale de la bronche lobaire inférieure.

Le malade a subi une lobectomie du lobe inférieur et moyen. L'examen histologique de la pièce opératoire confirme le diagnostic : épithélioma épidermoïde différencié.

Ce malade est mort 4 ans et demi après l'intervention.

13) *M. POS...* a travaillé 2 ans et demi comme mineur en galeries dans la construction des barrages.

Huit ans après la cessation de ce travail, il est atteint d'une affection pulmonaire dont il va décéler rapidement.

Son dossier est transmis au Collège des Trois Médecins pour que celui-ci décide si le décès est imputable à la silicose ou non.

Sur les clichés pris au début de cette maladie, on voit :

— à droite quelques nodules calcifiés;

— à gauche, dans le champ supérieur, une opacité de la grosseur d'une noix; dans le champ inférieur, une opacité de la grosseur d'un œuf.

Le diagnostic porté était alors celui de tuberculose compliquant une silicose et le malade était mis sous traitement anti-tuberculeux.

Après ce traitement, le champ pulmonaire droit s'est totalement éclairci et, en particulier, on ne note aucune image de silicose. Par contre, à gauche, si l'opacité supérieure s'est peu modifiée, l'ombre inférieure s'est très sensiblement étendue : il s'agit maintenant d'une très grosse opacité para-hilaire et sous-hilaire gauche.

La comparaison de ces radio-tomographies pratiquées à divers moments de la maladie, la rapidité d'évolution donnent tout lieu de penser qu'il s'agissait d'un cancer bronchique vraisemblablement associé à une tuberculose pulmonaire.

14) *M. ZAM...* a travaillé comme mineur de charbon pendant près de trois ans.

Il est présenté au Collège des Trois Médecins pour délai de prise en charge dépassé (25 ans).

Devant un état général très altéré, un examen radiologique pulmonaire est pratiqué.

Il montre, à droite, une opacité triangulaire rétractile dense occupant toute la région hilaire, sus-hilaire et sous-hilaire.

On ne note par ailleurs aucune image de silicose.

Cet aspect radiologique est très nettement en faveur d'un cancer bronchique.

D'autres examens n'ont pu être pratiqués du fait de l'état du malade qui devait décéder une semaine après cette découverte radiologique.

	Nom	Age	Profession	Type radiologique de la silicose	Localisation du cancer	Type histologique du cancer	Traitement et évolution
Malades silicotiques connus avant la découverte du cancer.	CAM....	63	Mineur de charbon	M I	Lobe supérieur droit	Inconnu [cytologie (+)]	15 mois
	ESC....	54	Mineur de fer	N III	Lobe inférieur et moyen droits	Epithélioma Epidermoïde	Opéré 21 mois
	FAB....	65	Tailleur de granit	M I	Lobe supérieur droit	Epithélioma Epidermoïde	8 mois
	NUN....	71	Mineur de charbon	M II + B	Lobe supérieur gauche	Epithélioma Epidermoïde	
	ROV....	57	Meuleur	M III	Lingula	Inconnu mais nécropsie positive avec métastases hépatiques	6 mois
	ZAB....	62	Mineur à Salsigne	N II	Lobe inférieur droit	Epithélioma Epidermoïde	6 mois
Malades dont la silicose a été découverte à l'occasion du cancer	GRZ....	75	Mineur de charbon	Coquilles d'œufs hilaires	Lobe supérieur droit		12 mois
	PAS....	68	Mineur de charbon	Coquilles d'œufs hilaires	Lobe supérieur gauche	Inconnu [cytologie (+)]	
	SAN....	61	Mineur à Salsigne	P III	Lobe inférieur droit	Inconnu [cytologie (+)]	12 mois
Malades empoussiérés non reconnus comme silicotiques	AHF....	55	Mineur à Salsigne	Aucune image de silicose	Lobe inférieur droit	Epithélioma Epidermoïde	Opéré 18 mois
	JOU....	52	Atelier de la gazetterie dans usine de céramique	Aucune image de silicose	Médiastino hilaire gauche	Epithélioma Epidermoïde	
	PIN....	51	Extraction de minerais divers	Aucune image de silicose	Lobe inférieur droit (NELSON)	Epithélioma Epidermoïde	Opéré 4 ans et demi
	POS....	54	Chantiers de haute montagne	Aucune image de silicose	Lobe inférieur gauche		20 mois
	ZAM....	54	Mineur de charbon	Aucune image de silicose	Lobe moyen droit		1 semaine après la constatation du cancer

Discussion des observations.

1) Age des sujets atteints.

Les âges de ces malades s'échelonnent entre 51 et 75 ans.

• *Répartition par tranche d'âge :*

	50 - 60	60 - 70	+ 70	Age moyen
Ensemble des malades atteints de cancer : 14	7	5	2	60 ans
Malades silicotiques reconnus : 9	2	5	2	64 ans
Empoussièrés non silicotiques : 5	5	0	0	53 ans

Tous les malades simplement empoussiérés n'ayant pas bénéficié de la reconnaissance de maladie professionnelle ont développé leur cancer du poumon avant 60 ans.

La majorité des malades silicotiques ont été atteints par le cancer dix années plus tard, entre 60 et 70 ans.

Il a été dit que le cancer frappait les silicotiques jeunes (40-50 ans) — [Fruhling (54), James (78), Grosse (67)].

Mais la plupart des auteurs affirment à présent que les silicotiques sont atteints de cancer dans la tranche d'âge allant de 50 à 60 ans, qui est celle où meurent par ailleurs le plus de silicotiques — [Kennaway (81), Delepoule (38), Ashley (7), Myers (103), Ruttner (122)].

• La consommation de tabac est inconnue dans nos observations.

2) Caractéristiques de l'empoussiérage.

Les quatorze malades atteints de cancer bronchique ont tous été soumis à un empoussiérage véritable mais de durée et de nature variables.

— *Durée de l'empoussiérage.*

La durée d'exposition est très variable puisqu'elle va de 20 mois à 28 ans; elle se situe en moyenne aux alentours de 12 ans et demi.

Certains sujets ont été empoussiérés pendant une période très courte mais ils ont été soumis tout de même à un empoussiérage intense.

— *Nature de l'empoussiérage.*

• *4 malades n'étaient pas mineurs.*

Ils exerçaient des métiers divers mais comportant tous un risque réel :

— un travaillait en galeries à la construction de barrages;

— un était tailleur de granit;

— un autre meilleur;

— un dernier travaillait à l'atelier de la gazetterie dans une usine de céramique.

• *10 étaient mineurs.*

— cinq d'entre eux travaillaient comme mineurs de fond aux Houillères du Bassin d'Aquitaine;

— les cinq autres travaillaient dans des mines diverses :

* un dans une mine de fer,

* un dans une mine de plomb,

* trois aux mines de Salsigne (Aude) où le travail est effectué en galeries et où l'on trouve divers minerais.

Il est frappant de constater que sur les 10 mineurs atteints de cancer du poumon, trois (2 malades silicotiques et un simplement empoussiéré) travaillaient aux mines de Salsigne alors que cette mine n'emploie en permanence que 150 ouvriers environ et que la proportion de mineurs venant de Salsigne est très faible par rapport au nombre total des sujets expertisés par le Collège des Trois Médecins de Toulouse (en effet, la plupart des mineurs examinés par

le Collège sont employés aux Houillères du Bassin d'Aquitaine et, parmi eux, on ne retrouve que cinq cancers).

Il est difficile de penser que ces constatations sont simplement dues au hasard.

De plus, elles rejoignent celles du Docteur Dufranc, pneumologue à Carcassonne, qui, dans une communication personnelle, nous indique qu'il a lui-même observé plusieurs cas de cancers bronchiques chez des mineurs ayant travaillé à Salsigne mais qu'il ne s'est livré à aucune étude statistique.

Nous avons demandé au Collège des Trois Médecins de Montpellier, qui est le Collège chargé des expertises de silicoses pour l'Aude, s'il avait fait des constatations analogues.

Le Professeur Fourcade nous a communiqué les résultats suivants : sur 58 autopsies de mineurs de provenances diverses autres que Salsigne, ont été trouvés 3 cancers bronchiques, tandis que sur 4 autopsies d'anciens mineurs de Salsigne a été décélé 1 cancer.

Il est évident qu'on ne peut utiliser ces chiffres trop réduits en leur donnant une valeur statistique et significative, mais ils semblent aller dans le même sens que nos propres observations.

On peut donc envisager l'existence, dans certaines mines, de facteurs locaux autres que la silice qui viennent accroître la proportion habituelle de cancers bronchiques.

Pour le cas particulier de la mine de Salsigne, nous allons essayer de préciser le ou les facteurs qui pourraient être éventuellement mis en cause (1).

Suivant les conseils de Myers (103), nous nous sommes renseigné en premier lieu sur la radioactivité du minerai. Les équipes du Commissariat à l'Energie Atomique, mal-

---

(1) Pour cette étude, nous avons largement bénéficié des travaux minéralogiques de M. F. Tollon « Le district aurifère de Salsigne, Aude ». Thèse de Doctorat es Sciences soutenue le 27 juin 69.

gré plusieurs recherches, n'ont jamais détecté une radioactivité quelconque à Salsigne.

Ce facteur exclu, nous avons recherché, parmi les minerais rencontrés, celui ou ceux qui pourraient être incriminés. On trouve à Salsigne de l'or, de l'argent, du cuivre, du bismuth, de l'arsenic sous forme de Mispickel, c'est-à-dire associé à du soufre et à du fer.

De tous ces métaux, seul l'arsenic a un rôle cancérigène connu et lui seul peut éventuellement être mis en cause.

De toute manière, ce ne sont là que des hypothèses qui demandent à être démontrées par des travaux plus importants et plus approfondis, comportant en particulier une étude statistique précise.

3) Caractéristiques de la silicose.

• *Cinq malades, bien qu'empoussiérés, ont été refusés par le Collège des Trois Médecins.*

Ils ne souffraient d'aucun trouble respiratoire avant l'apparition du cancer et les examens radiologiques n'avaient montré aucune image en faveur d'une silicose.

• *Neuf malades ont bénéficié de la reconnaissance de maladie professionnelle.*

Pour trois d'entre eux, la découverte d'images de silicose a été faite à l'occasion d'examens radiologiques effectués en raison du cancer.

Tous les trois étaient porteurs d'une silicose légère :

— réticulation pulmonaire et adénopathies hilaires en coquilles d'œuf dans deux cas;

— opacités punctiformes étendues (P III) et images en coquilles d'œuf, chez le troisième.

• *Les six autres malades avaient été reconnus silicotiques avant l'apparition du cancer.*

Parmi eux :

— deux silicoses légères micronodulaires peu étendues (MI) à traduction clinique très discrète;

— une silicose moyenne macronodulaire étendue à la totalité des champs pulmonaires (N III) mais bien supportée par le malade;

— trois silicoses graves entraînant une insuffisance respiratoire importante compliquée de CPC :

- une forme micro-nodulaire très étendue (M III).
- une forme nodulaire étendue (N II),
- une forme pseudo-tumorale (image de type B associée à une macronodulation du reste des champs pulmonaires).

En définitive :

— cinq malades étaient empoussiérés mais indemnes de silicose,

— cinq étaient atteints de silicose légère,

— un de silicose moyenne,

— trois de silicose grave.

Il semble donc n'y avoir dans nos chiffres aucun argument pour établir un lien entre la gravité de la silicose et l'apparition du cancer.

4) Caractéristiques du cancer.

a) *Circonstances de découverte.*

— Pour les six malades silicotiques déjà connus du Collège des Trois Médecins, le cancer a été découvert par suite de l'aggravation des troubles respiratoires préexistants :

- l'état général devient plus mauvais (6 fois);
- l'essoufflement s'accentue (6 fois);
- la toux devient plus fréquente, parfois quinteuse (1 fois);
- l'expectoration se modifie : elle devient soit simplement plus abondante (3 fois), soit purulente (3 fois), soit hémoptoïque (1 fois).

— Chez les huit autres malades, le cancer s'est manifesté :

- deux fois sur un mode aigu (épisode respiratoire pseudo-grippal) ;
- six fois sur un mode progressif, avec :
  1) altération de l'état général (toujours présente, mais seule manifestation du cancer pour un malade),
  2) toux (4 fois),
  3) dyspnée (4 fois),
  4) expectoration hémoptoïque (4 fois),
  5) douleurs thoraciques (2 fois),
  6) paralysie récurrentielle (1 fois).

Le fait que le cancer se soit développé chez un silicotique ou chez un malade empoussiéré ne semble donc pas avoir modifié sa présentation habituelle.

b) *Localisation du cancer.*

Le cancer siège aussi bien à droite qu'à gauche : 8 fois à droite, 6 fois à gauche.

La topographie du cancer se répartit ainsi :
— lobe supérieur : 5 fois,
— lobe inférieur : 5 fois,
— lobe inférieur et moyen : 1 fois,
— lobe moyen et lingula : 2 fois,
— médiastino-hilaire : 1 fois.

Il y a donc prédominance du cancer au niveau des lobes supérieur et inférieur, ce qui correspond aux localisations habituelles les plus fréquentes.

Westermann (148), Di Biasi (cité par Gernez-Rieux) (60) ont observé des cancers se développant au contact des lésions silicotiques.

Dans notre série, il n'y a au contraire aucune superposition entre les zones où siège le cancer et celles qui sont les plus atteintes par la silicose.

c) *Type histologique du cancer.*

Beaucoup d'auteurs se sont demandé si les cancers bronchiques des silicotiques avaient ou non les mêmes caractères histologiques que ceux du reste de la population.

James (78), Ruttner (122) répondent par l'affirmative, avec prédominance d'épithéliomas épidermoïdes.

Ashley (9) trouve, lui aussi, une majorité d'épithéliomas épidermoïdes, mais une légère augmentation de la proportion des épithéliomas glandulaires.

Goldmann (63) et Delepoule (38) trouvent un excès d'épithéliomas épidermoïdes et d'anaplasiques.

Chez Fruhling (54), Braun, Guillerm, Pierson et Sadoul (21), Roussel, Pernot et Schoumacher (116) la variété anaplasique est prédominante.

Dans notre série, sur les 7 cancers dont le type histologique est formellement établi, nous n'avons rencontré que des épithéliomas épidermoïdes.

5) Etude statistique.

a) *But et difficultés.*

Nous nous sommes proposé de comparer les taux des cancers pulmonaires dans notre échantillon au taux des cancers pulmonaires dans la population générale.

Ce problème, en apparence simple, présente de nombreuses difficultés. Nous allons rapidement en présenter quelques-unes.

Notre source, pour la détermination du taux des cancers pulmonaires dans la population générale, est un tableau donné par l'I.N.S.E.E. et reproduit dans la revue des Sciences Médicales (n° 187, janvier 1970, p. 32).

Localisation	Année	Tous âges	25 à 29	30 à 34	35 à 39	40 à 44	45 à 49	50 à 54	55 à 59	60 à 64	65 à 69	70 à 74	75 à 79	80 à 84	85 et plus
Trachée, Bronches, Poumons	1950	13,0	0,6	1,1	2,3	5,9	15,8	28,7	43,0	50,7	57,3	58,9	43,0	33,7	18,6
	1951	14,4	0,7	1,3	2,9	6,4	17,0	29,2	48,7	54,6	66,8	57,9	58,4	40,3	30,6
	1952	16,5	0,7	1,2	2,7	5,7	18,3	35,2	54,7	66,6	73,5	73,7	62,4	50,4	33,3
	1953	17,8	0,8	1,5	3,7	6,0	18,2	35,3	56,2	69,0	80,3	84,8	74,2	56,4	35,5
	1954	19,8	0,6	0,6	3,4	7,3	18,6	38,6	61,9	84,2	92,9	91,8	78,1	65,6	35,4
	1955	20,6	0,5	1,1	3,3	8,9	18,5	40,0	65,1	84,8	92,2	94,1	93,1	64,7	37,7
	1956	21,8	0,7	1,3	2,0	8,2	19,9	40,9	64,1	92,8	98,2	110,7	98,9	63,9	32,9
	1957	24,5	0,3	1,8	3,2	9,1	21,5	41,0	80,3	99,0	119,7	117,3	108,4	75,9	54,7
	1958	24,5	0,5	1,3	2,6	9,0	21,1	43,4	77,4	104,4	112,0	116,3	113,6	86,3	56,4
	1959	26,1	0,5	1,1	3,1	8,2	19,5	46,1	79,7	111,9	128,5	134,6	103,5	88,4	64,3
	1960	27,7	0,4	1,3	2,8	8,7	22,1	47,7	83,1	121,0	128,7	135,5	122,9	111,3	73,3
	1961	29,4	0,8	0,8	3,0	8,6	24,1	45,8	87,4	124,2	157,6	138,5	134,2	108,0	68,8
	1962	30,4	0,8	1,6	4,4	8,0	22,1	46,6	89,8	121,3	154,5	159,2	140,2	116,6	91,3
	1963	32,4	0,5	1,5	4,0	8,5	27,7	49,1	89,5	137,8	162,2	167,9	158,3	123,9	86,9
	1964	33,5	0,5	2,0	4,6	10,0	22,0	51,4	89,7	139,2	175,7	175,1	159,6	134,4	103,5
	1965	35,0	0,7	1,4	4,6	10,3	23,0	55,9	90,2	144,4	180,9	185,0	179,9	146,4	110,9
	1966	36,7	0,3	1,8	4,5	12,1	25,2	52,1	95,4	144,9	197,6	208,4	188,5	150,9	111,9
	1967	37,4	0,8	0,8	3,3	10,9	24,6	55,6	95,2	157,1	200,1	209,8	186,0	158,6	110,9

DECES ATTRIBUES AU CANCER PULMONAIRE
EN FRANCE, ANNES 1950 à 1967
POUR 100 000 HABITANTS
(SEXE MASCULIN)

Ce tableau donne, pour les années 1950 à 1967, les décès attribués au cancer pulmonaire en France pour 100 000 habitants (sexe masculin). Ces taux de décès par cancer pulmonaire sont calculés pour « tous âges » puis par tranches d'âge 25 à 29; 30 à 34; etc.; 80 à 84; 85 et plus.

On s'aperçoit que ces taux, pour une année fixée, varient considérablement d'une tranche d'âge à l'autre. Ainsi, en 1965, le taux est de 4,6 pour la tranche d'âge 35 à 39 et de 180,9 pour la tranche d'âge 65 à 69. Pour le groupe « Tous âges » il est de 35,0.

D'autre part, et dans les tranches d'âges supérieures à 35 ans, ce taux croît dans le temps.

Deux difficultés surgissent :

— Notre échantillonnage s'étend des années 1955 à 1969 alors que notre tableau s'arrête en 1967 : quels taux de référence adopter pour 1968 et 1969 ?

— Dans quelle tranche d'âge doit-on se situer ?

b) *Méthodes adoptées et conclusions statistiques.*

— *Première méthode.*

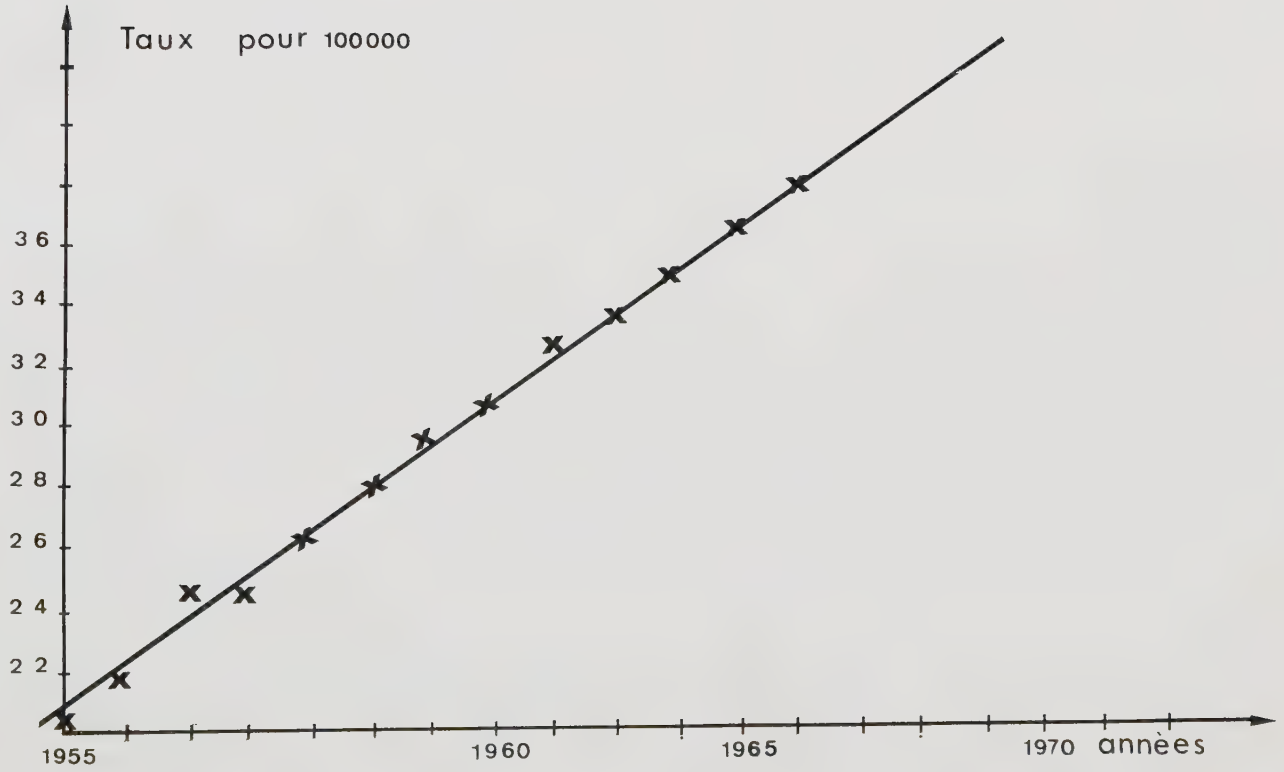
Dans un premier temps, nous avons pris comme référence *les taux correspondant à tous âges.*

Il restait à faire une extrapolation pour estimer les taux de 1968-1969. Si on prend :

— pour abscisse : x = (année) — 1954

— pour ordonnée : y = taux des décès par cancer pulmonaire.

et si on construit le graphe représentant la variation de y en fonction de x, on constate que ce graphe est très sensiblement une droite.



Tous Ages Figure 1

Un ajustement par la méthode des moindres carrés donne pour l'équation de la densité de régression :

(1) $y = 1{,}43\ x + 19{,}25$

Le coefficient de corrélation entre y et x est $r = 0{,}9976$ qui montre la qualité de l'ajustement (la valeur « idéale » serait ici, $r = 1$).

A partir de (1) et en prenant $x = 14$ et $x = 15$, on obtient comme estimation des taux :

39,3 pour 1968

40,7 pour 1969

Il s'agit d'une extrapolation toujours critiquable car on ne sait jamais si la loi admise ne changera pas. Mais ici l'erreur est de peu d'importance.

Connaissant les taux annuels, il nous était possible de déterminer les « fréquences théoriques » c'est-à-dire le nombre de décès que *l'on aurait dû* observer si l'échantillon examiné était semblable à l'échantillon national de référence; ainsi, en 1955, l'échantillon examiné avait un effectif de $n = 378$.

— le taux national tous âges étant cette année-là : 20,6;

— la fréquence théorique est donc :
$378 \times 20{,}6 \times 10^{-5} = 0{,}077$;

— la fréquence observée a été : 0.

Les fréquences théoriques et observées étant très faibles, nous avons été amené à regrouper ces fréquences et nous avons obtenu le tableau suivant :

Tableau I

	1955 à 1959	1960 à 1964	1965 à 1969
Fréquences théoriques	$a' = 0{,}35$	$b' = 0{,}37$	$c' = 0{,}48$
Fréquences observées	$a = 2$	$b = 4$	$c = 8$

$$\chi^2 = \frac{(a - a')^2}{a'} + \frac{(b - b')^2}{b'} + \frac{(c - c')^2}{c'} = 160$$

avec 3 degrés de liberté.

Il est évidemment très significatif.

Autrement dit, il faut admettre, *si nos hypothèses sont correctes,* que la fréquence du cancer pulmonaire est largement supérieure parmi les malades expertisés que dans la population générale.

Une discussion plus approfondie sera faite plus loin.

— *Deuxième méthode.*

On pourrait objecter à la méthode précédente que l'on introduit un biais en prenant pour échantillon de référence l'échantillon national « tous âges » dans lequel interviennent des classes d'âge que l'on ne retrouve peut-être pas dans notre échantillon.

Il n'était pas possible d'aller feuilleter tous les dossiers (près de 3 000) pour relever les âges de nos expertisés. Nous avons donc prélevé au hasard 100 dossiers et noté les âges des consultants.

L'histogramme est donné à la figure 2 :

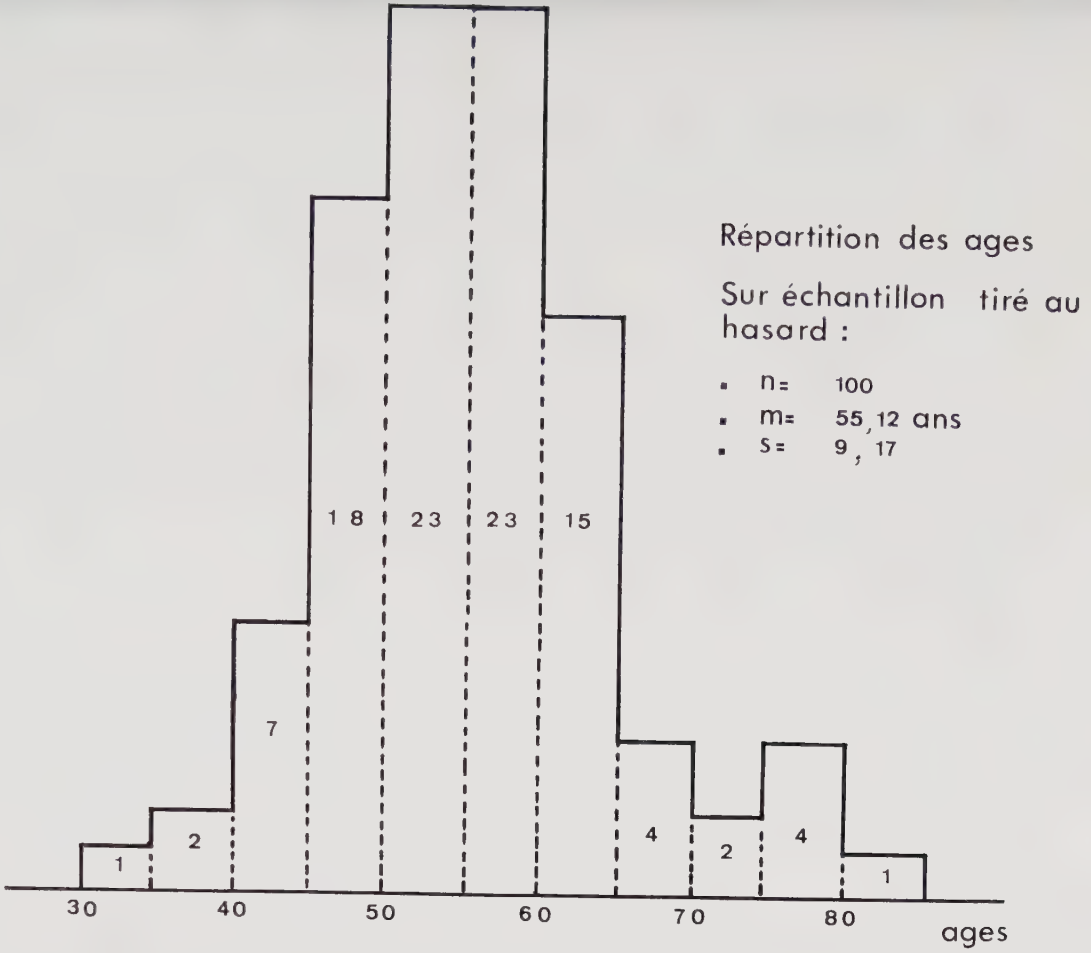

Répartition des ages
Sur échantillon tiré au hasard :
n= 100
m= 55,12 ans
s= 9,17
1
2
7
18
23
23
15
4
2
4
1
30
40
50
60
70
80
ages

Figure 2

A partir de cet échantillon, nous estimons que la distribution des âges des malades expertisés est caractérisée par :

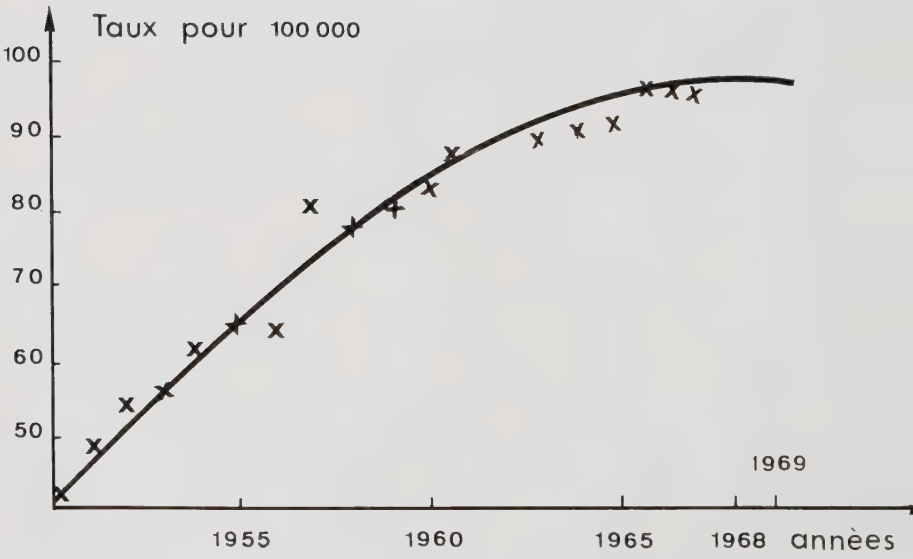
— une moyenne de 55 ans,

— un écart-type de 9 ans.

Ceci nous a conduit à choisir comme tranche d'âge de référence de l'échantillon national la tranche 55 à 59 ans.

Pour cette tranche (figure 3), la régression taux/temps n'est pas linéaire surtout à partir de 1961.

Il était cependant tout à fait inutile de se lancer dans des ajustements compliqués sur le plan mathématique, aussi avons-nous fait un ajustement à vue et adopté pour 1968 et 1969 le taux de 96.



Tranche d'Ages 55 à 59 ans

Figure 3

Par un raisonnement déjà fait ci-dessus, nous obtenons les « fréquences théoriques » du tableau II.

Tableau II

	Effectifs des échantillons	Fréquences théoriques	Fréquences observées
1955	378	0,25	0
1956	381	0,24	1
1957	270	0,22	0
1958	287	0,22	0
1959	300	0,24	1
1960	189	0,16	2
1961	215	0,19	0
1962	217	0,19	0
1963	208	0,19	1
1964	277	0,25	1
1965	328	0,29	0
1966	324	0,31	4
1967	229	0,22	1
1968	231	0,22	0
1969	201	0,19	3

Dans ces conditions, le tableau I devient le tableau III.

Tableau III

	1955 à 1959	1960 à 1964	1965 à 1969
Fréquences théoriques	a' = 1,17	b' = 0,98	c' = 1,23
Fréquences observées	a = 2	b = 4	c = 8

$\chi^2 = 59$ avec 3 degrés de liberté.

La valeur du χ^2 est abaissée, elle reste cependant très significative. Notre conclusion n'est donc pas changée.

c) *Explication des résultats statistiques.*

La fréquence des cancers dans notre échantillon est donc plus élevée que dans la population générale.

Trois raisons peuvent expliquer l'existence de cette différence :

— En premier lieu, on peut penser que des sujets ayant été exposés à un empoussiérage sont, plus que d'autres, soumis à une surveillance médicale, en particulier radiologique.

— D'autre part, les régions minières sont, en règle générale, des régions industrielles et leurs populations sont, plus que d'autres, soumises à une pollution atmosphérique d'origine industrielle, facteur cancérigène admis par tous.

— Enfin, tous les malades expertisés par le Collège des Trois Médecins de Toulouse n'ont pas été exposés à la seule silice, mais certains ont également inhalé d'autres poussières connues comme cancérigènes et présentes dans des mines de notre région.

***

Au terme de cette analyse des dossiers du Collège des Trois Médecins, nous pouvons dire qu'il n'existe aucune relation entre la durée, la forme de l'empoussiérage, le degré ou la forme de la silicose et la localisation ou le type du cancer.

Ces constatations vont dans le sens de la théorie généralement admise selon laquelle la silicose ne favorise pas l'apparition du cancer bronchique.

Cependant, le taux des cancers dans notre série est particulièrement élevé, mais cette anomalie peut être expliquée par des raisons concomitantes, indépendantes de la seule inhalation de silice.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE PIECES OPERATOIRES DE CANCERS BRONCHIQUES

A la suite de cette première étude, réalisée à partir des dossiers du Collège des Trois Médecins, il nous a paru intéressant d'aborder le problème des rapports entre silicose et cancer bronchique, en recherchant également si l'on trouvait un nombre anormalement élevé de lésions de type silicotique chez les sujets tout-venant opérés pour cancer du poumon.

Dans ce but, grâce à l'obligeance du Professeur Jean Fabre, nous avons passé en revue les comptes rendus histologiques de 198 poumons enlevés pour cancer et examinés par le Service Central d'Anatomo-Pathologie de Toulouse entre le 1er janvier 1967 et le 15 octobre 1971.

Nous avons recherché les cas où, à côté du cancer bronchique, il existait des lésions de type silicotique, en particulier des nodules fibro-hyalins, soit dans le parenchyme pulmonaire, soit dans les ganglions médiastinaux prélevés à l'occasion de la pneumonectomie.

Cette recherche a été entièrement négative pour ce qui est du parenchyme pulmonaire. On peut donc affirmer que dans notre échantillon de 198 sujets atteints de cancer bronchique, et choisis au hasard, il est impossible de faire figurer la silicose parmi les facteurs susceptibles d'avoir favorisé le développement du cancer.

Ceci rejoint l'opinion générale et nous confirme dans l'idée qu'il faut faire appel à des facteurs surajoutés à la seule inhalation de silice pour rendre compte des résultats

observés précédemment chez les silicotiques du Collège des Trois Médecins.

Il existait, par contre, des nodules fibro-hyalins (isolés et sans atteinte pulmonaire silicotique) dans les ganglions médiastinaux de sept sujets, dont il devenait important de connaître les antécédents professionnels.

Nous avons été surpris, en étudiant les dossiers correspondants du Service de Chirurgie Thoracique, de constater que trois seulement de ces 7 malades avaient été soumis à un risque silicogène (cf. Tableau page 51).

Chez les quatre autres, nous ne pensons pas que l'on puisse invoquer une exposition méconnue par suite d'une lacune dans les dossiers (les antécédents professionnels sont recherchés avec soin dans les Services de Pneumologie et de Chirurgie Thoracique) ou parce que tous quatre auraient omis de faire état d'une exposition courte ou atypique. Cette dernière hypothèse pourrait être retenue pour un cas isolé mais il semble difficile de l'invoquer à quatre reprises.

Il nous faut donc bien reconnaître qu'on peut trouver des nodules fibro-hyalins dans des ganglions médiastinaux sans exposition professionnelle à la silice.

Ces constatations rejoignent celles des anatomo-pathologistes qui trouvent un certain nombre de nodules fibro-hyalins non explicables par une exposition professionnelle, en particulier chez les femmes.

Le nodule fibro-hyalin est une lésion pathognomonique de la présence de silice, mais sa constatation dans un ganglion médiastinal n'autorise pas à préjuger du caractère professionnel de l'empoussiérage.

Il semble en effet qu'une très petite quantité de silice inhalée accidentellement puisse être suffisante pour créer un nodule fibro-hyalin à condition qu'elle soit concentrée dans un ganglion donné.

Cette concentration locale pourrait être due :

	Nom	Age	Antécédents	Circonstances de découverte du cancer	Siège du cancer	Examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire
Malades à antécédents professionnels silicogènes	BRA...	67	Chef de chantier à la construction de barrages	* Point de côté * Altération de l'état général	Lobe supérieur droit	Epithélioma épidermoïde. Dans les ganglions intertrachéo-bronchiques, nodules, fibro-hyalins et matériel biréfringent.
	SAV...	68	Mineur de fond, puis porion, puis ingénieur des mines	Examen radiologique pratiqué à la suite d'une dysphonie	Lobe moyen	Epithélioma épidermoïde différencié. Nodules fibro-hyalins dans les ganglions intertrachéo-bronchiques.
	VER...	68	Mineur de fond pendant 25 ans	* Altération de l'état général * Douleurs thoraciques	Lingula	Epithélioma épidermoïde peu différencié. Nodules fibro-hyalins dans tous les ganglions.
Malades sans aucun antécédent professionnel silicogène	PON...	60	Maçon	Episode pulmonaire aigu pseudo-grippal	Lobe inférieur gauche	Epithélioma épidermoïde peu différencié. Dans les ganglions, nodules fibro-hyalins et matériel biréfringent.
	RIE...	62	Agriculteur	* Hémoptysie * Toux quinteuse	Lingula	Epithélioma épidermoïde. Dans les ganglions, nodules fibro-hyalins et matériel biréfringent. Matériel birefringent dans le chorion de la bronche.
	TOM...	60	Employé dans une entreprise de Travaux Publics, sur une goudronneuse	* Toux * Point de côté * Altération de l'état général	Lobe supérieur droit	Epithélioma épidermoïde peu différencié. Très nombreux nodules fibro-hyalins dans les ganglions.
	TRA...	68	Ouvrier agricole	Episode pulmonaire aigu pseudo-grippal	Lobe supérieur droit	Epithélioma épidermoïde différencié. Nodules fibro-hyalins dans les ganglions intertrachéo-bronchiques et latéro-trachéaux.

— soit à des facteurs modifiant et diminuant les possibilités de migration des macrophages chargés de silice vers les voies aériennes et augmentant ainsi leur passage dans les cloisons interalvéolaires et les lymphatiques;

— soit à des modifications du réseau lymphatique par des affections antérieures, ce qui pourrait élever les concentrations locales de silice, de la même façon que les concentrations de dépôts anthracosiques s'élèvent au niveau de cicatrices et de vieilles lésions tuberculeuses.

Ceci nous amène à discuter la valeur que l'on peut accorder à la découverte de nodules fibro-hyalins

— soit dans des ganglions médiastinaux enlevés au cours d'interventions thoraciques,

— soit, surtout, dans les ganglions rétro-scaléniques prélevés par biopsie de Daniels.

Nos constatations semblent, à première vue, confirmer le bien fondé de la législation française qui ne fait aucune place aux critère histologiques en matière de silicose.

Nous pensons, en réalité, qu'il faut être très prudent avant d'accepter cette conclusion, et cela pour plusieurs raisons :

1) La présence de nodules fibro-hyalins dans les ganglions médiastinaux de sujets exempts de risque silicogènes :

— confirme qu'un aspect histologique est absolument sans valeur si on le considère isolément et en dehors d'un contexte bien déterminé,

— mais n'enlève rien à l'intérêt qu'un prélèvement biopsique peut avoir (au-delà des dispositions légales) pour fonder la conviction médicale dans certains cas particulièrement difficiles si l'on peut prouver par ailleurs la réalité d'un empoussiérage professionnel et s'il existe des troubles fonctionnels et une image pulmonaire anormale même atypique.

2) Il n'est pas sûr que des conclusions tirées de l'étude de ganglions médiastinaux puissent être étendues aux ganglions rétro-scaléniques; ces derniers constituent un relais plus éloigné ; on peut se demander, dans ces conditions, s'il ne faut pas un empoussiérage particulièrement intense, et par conséquent toujours de nature professionnelle, pour que des nodules fibro-hyalins apparaissent également à leur niveau.

PROBLEMES PRATIQUES POSES PAR L'ASSOCIATION SILICOSE-CANCER

1) Les difficultés de diagnostic du cancer bronchique chez les silicotiques.

Très tôt, de nombreux auteurs ont souligné les difficultés de diagnostic du cancer bronchique chez les silicotiques, aussi bien sur le plan clinique que sur le plan radiologique.

a) *Exposé des problèmes cliniques et radiologiques posés par l'association silicose-cancer.*

Chez un malade silicotique, le cancer bronchique peut :

— ne pas se manifester cliniquement et être diagnostiqué par un examen radiologique systématique;

— se manifester par des signes évidents qui vont attirer rapidement l'attention du malade :

  * signes de compression : syndrome de Pancoast - Tobias, paralysie récurrentielle,

  * épisode pulmonaire aigu.

Mais, le plus souvent, le cancer se manifeste par des signes respiratoires banals : toux, essoufflement expectoration, douleurs thoraciques, signes rencontrés habituellement chez les silicotiques.

En effet, le cancer bronchique entraîne souvent chez un silicotique la majoration des signes préexistants :

— la toux devient plus fréquente, parfois quinteuse,
— l'essoufflement s'accentue,
— l'expectoration se modifie,
— l'état général s'altère.

Certains, tels Lovelock (91), Gernez-Rieux (60), ont pu penser que la présence de troubles respiratoires préexistants rendait les silicotiques moins inquiets de leurs signes pulmonaires et que, par là même, se produisait un retard au diagnostic du cancer.

Nous ne partageons pas cet avis. En effet, nous avons remarqué que les silicotiques, dès qu'ils constatent une aggravation de leur état, se soumettent à de nouvelles expertises en vue d'une majoration de l'indemnisation de leur maladie professionnelle.

Dès 1923, Pancoast et Pendergrass (110) ont souligné les difficultés du diagnostic radiologique du cancer dans les pneumoconioses.

Par la suite, de nombreux travaux ont dénoncé l'erreur fréquente qui consiste à considérer l'image d'un cancer bronchique comme une opacité pneumoconiotique : Chabannes (30), Delepoule (38), Kujanska, Mylak et Kosmann (87), Nealon (104), Asbaugh et Waddell (7).

Cette erreur se fait dans deux circonstances :

— une opacité apparaît chez un sujet exposé au risque silicogène ne présentant pas de lésions radiologiques antérieures.

Est-ce la traduction d'une silicose ou d'une autre maladie, tuberculose ou cancer ?

— Une nouvelle opacité survient chez un malade silicotique connu. *Est-ce une aggravation de sa pneumoconiose ?* Est-ce une tuberculose ? Est-ce un cancer ?

D'autres auteurs ont insisté sur le danger inverse : prendre une masse silicotique pseudo-tomorale pour un cancer (Kergin [83], Bradshow et Chodoff [18], Woodruff et Kerley [151]).

b) *Exposé de quelques observations illustrant ces problèmes diagnostiques.*

Les observations 4 et 7 que nous avons présentées en

étudiant les cas de cancer bronchique observés parmi les dossiers du Collège des Trois Médecins illustrent bien ces difficultés, en montrant comment le diagnostic de cancer est parfois retardé par la présence d'une silicose préexistante.

Nous en rappelons ici brièvement les principales données :

1) *M. GRZ...* a subi une exposition au risque silicogène longue (mineur de fond pendant 28 ans).

L'apparition d'une dyspnée d'effort, d'un point de côté droit, amène à pratiquer des examens radiologiques qui montrent une opacité du lobe supérieur droit, prise tout d'abord pour une image pseudo-tumorale, d'autant plus qu'elle est associée à de nombreuses calcifications hilaires en coquille d'œufs.

Le diagnostic de cancer n'a été suspecté qu'à la suite de l'apparition d'un épanchement pleural récidivant et de l'évolution de l'image radiologique.

2) *M. ROV...* a travaillé pendant 9 ans comme meuleur. Il est expertisé pour altération de l'état général, dyspnée, cyanose, cœur pulmonaire chronique.

Les radiographies montrent une micronodulation de la totalité des champs pulmonaires avec, à gauche, une opacité prise alors pour l'ébauche d'une image pseudo-tumorale.

Six mois plus tard le malade meurt, et la nécropsie révèle un cancer du poumon gauche.

Une troisième observation (Service de Médecine Interne de l'Hôtel-Dieu) illustre la difficulté inverse, qui consiste à prendre une image pseudo-tumorale pour un cancer bronchique.

3) *M. POU...* a travaillé comme mineur de fond aux Houillères du Bassin d'Aquitaine. Il est atteint d'une silicose réticulo-micronodulaire diffuse compliquée de cœur pulmonaire chronique, indemnisée à 60 %.

Dans la région sous-claviculaire gauche, les opacités micronodulaires ont tendance à confluer, mais cette image est stable depuis plusieurs années.

Brusquement apparaît une hémoptysie et cette image sous-claviculaire gauche se modifie rapidement.

Un cancer bronchique est alors suspecté et on pratique une bronchoscopie qui permet de voir une sténose de la bronche lobaire supérieure gauche. Cependant la biopsie bronchique et l'aspiration ne ramènent pas de cellules néoplasiques.

Une biopsie préscalénique s'avère normale. Une scintigraphie pulmonaire montre une image d'hypovascularisation à ce niveau.

Même en l'absence de preuve formelle, le diagnostic de cancer paraît suffisamment vraisemblable pour que le malade soit confié au chirurgien. Celui-ci, malgré sa très grande expérience, est trompé à la thoracotomie par la dureté du poumon, par le nombre et l'aspect des ganglions et il pratique une pneumonectomie totale.

On ne retrouve à l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire aucune lésion maligne, mais une énorme masse fibreuse pneumoconiotique.

c) *Les moyens de résoudre ces difficultés.*

— *Sur le plan clinique.*

Bien que ces arguments ne soient par formels, comme l'a montré l'exemple précédent, il faudra se méfier d'une aggravation rapide, de l'apparition d'un point de côté, d'une suppuration broncho-pulmonaire récemment installée ou aggravée, d'une hémoptysie.

— *Au point de vue radiologique.*

Il est facile de suspecter de malignité une opacité isolée unilatérale, systématisée et rétractile, très en faveur d'une néoplasie d'une grosse bronche.

Le diagnostic est beaucoup plus difficile devant une opacité unilatérale non systématisée qui peut correspondre

aussi bien à une image pneumoconiotique qu'à un cancer bronchiolaire.

C'est surtout dans se cas qu'il faut tenir le plus grand compte de l'évolution de cette image en sachant qu'une évolution rapide est en faveur du cancer, mais non décisive.

— *Le laboratoire* peut apporter quelques éléments : l'accélération de la vitesse de sédimentation et l'augmentation des α^2 globulines sont en faveur d'un cancer.

— *La Bronchoscopie,* qu'il faudra proposer au moindre doute, permettra de faire le diagnostic lorsqu'il s'agit d'un cancer des grosses bronches. On ne doit, bien sûr, jamais se contenter du simple aspect macroscopique (bourgeonnement ou sténose), même lorsqu'il paraît très évocateur, et il faut toujour pratiquer un prélèvement biopsique.

Gernez-Rieux (60) rapporte en effet, chez des silicotiques, un certain nombre de sténoses par compression bronchique due à une masse pseudo-tumorale; la coufusion avec une sténose néoplasique n'a été redressée que par la biopsie. Nous-même avons rapporté plus haut une erreur analogue.

La bronchoscopie reste indispensable lorsqu'il s'agit d'un cancer distal bronchiolaire : elle ne permet pas une vision directe et une biopsie des lésions, mais elle permet l'étude cytologique des produits d'aspiration. Elle doit être suivie d'une recherche systématique de cellules néoplasiques dans l'expectoration du matin à jeun pendant les 2 à 3 jours suivant l'acte endoscopique.

— *Les biopsies.*

La biopsie de la tumeur lorsqu'elle est possible est le seul élément de certitude du diagnostic.

La biopsie préscalénique peut également montrer des lésions néoplasiques. Il s'agit alors d'un cancer étendu aux chaînes ganglionnaires donc inopérable.

Cette biopsie a donc l'intérêt :

- d'affirmer le cancer,

• de contre-indiquer la chirurgie.

2) **Les difficultés de traitement.**

De nos jours, la chirurgie est la meilleure arme que nous possédions contre le cancer bronchique; c'est elle qui est susceptible d'amener les survies les plus longues.

Les silicotiques atteints d'un cancer au poumon peuvent-ils bénéficier de ce traitement ?

Gernez-Rieux (60), Ashley (9), Nealon (104), Goldmann (62) trouvent, chez les silicotiques, des taux d'opérabilité particulièrement bas.

Ceci s'explique facilement :

— Les difficultés de diagnostic peuvent créer un retard qui permet au cancer de s'étendre localement, d'essaimer vers les ganglions voisins ou par voie sanguine; il y a alors contre-indication à la chirurgie.

— La silicose crée un mauvais état général empêchant une intervention chirurgicale.

— Enfin et surtout, la silicose altère la fonction cardio-respiratoire; elle diminue en particulier les capacités pulmonaires qui deviennent trop basses pour permettre une résection suffisamment étendue de parenchyme pulmonaire.

Lorsque la chirurgie est cependant entreprise, tous ces facteurs ont pour conséquence une mortalité post-opératoire particulièrement importante.

La silicose apporte ainsi de grosses entraves au traitement chirurgical du cancer, et on ne peut alors avoir recours qu'aux traitements palliatifs : essentiellement la chimiothérapie puisqu'on a tendance à considérer que la cobalthérapie est peu efficace (voire même dangereuse) en raison de la fibrose créée par la pneumoconiose.

3) **L'évolution du cancer chez les silicotiques.**

a) L'évolution chez les silicotiques n'ayant pas bénéficié de la chirurgie apparaît extrêmement sombre; l'insuffi-

sance cardio-respiratoire qui a contre-indiqué l'acte chirurgical est majorée par les troubles ventilatoires causés par le cancer; l'évolution fatale sera particulièrement rapide.

b) Chez les silicotiques opérés, qui ont pu franchir le cap des suites opératoires immédiates, la survie paraît relativement importante.

De nombreux auteurs anglo-saxons (Smith [132], Ashley [9], Nealon [104]) ont constaté une survie au-delà de 2 ans, plus grande chez les silicotiques opérés que chez les non-silicotiques.

Smith (132) explique ce fait par l'oblitération des lymphatiques par la fibrose pulmonaire et par les macrophages chargés de silice.

Ainsi la dissémination des cellules néoplasiques serait freinée et moins importante.

Dans notre série, la durée d'évolution du cancer se situe en moyenne aux environs de 13 mois.

Ce sont les trois malades ayant bénéficié de la chirurgie qui ont eu les survies les plus longues (en moyenne 31 mois).

C'est chez les silicotiques graves que le cancer a eu l'évolution la plus rapide (en moyenne 6 mois).

CONCLUSION

Nous avons essayé de préciser les rapports pouvant exister entre silicose et cancer bronchique :

— d'une part, en dénombrant et en étudiant les cancers bronchiques observés chez 2 348 sujets empoussiérés expertisés au cours des dernières années par le Collège des Trois Médecins de Toulouse;

— d'autre part, en recherchant la notion d'un empoussiérage professionnel et des signes histologiques de silicose chez 198 sujets tout-venant atteints de cancers bronchiques et ayant fait l'objet d'une exérèse pulmonaire.

Les conclusions qui découlent de ce travail sont les suivantes :

1) *On observe un pourcentage anormalement élevé de cancers bronchiques chez les sujets empoussiérés expertisés au cours des 15 dernières années par le Collège des Trois Médecins de Toulouse.*

Cette constatation, qui va à l'encontre des conclusions habituellement admises en ce domaine, montre (comme le pensait Myers [103]) que les rapports entre silicose et cancer ne doivent pas être étudiés seulement sur un plan général et qu'ils peuvent varier selon les régions considérées en fonction de facteurs locaux qui se surajoutent à la silice (pollution atmosphérique plus ou moins importante, présence éventuelle d'agents cancérigènes dans la composition géologique de certaints secteurs, etc.)

2) *On peut rencontrer des nodules fibro-hyalins dans les ganglions médiastinaux de sujets exempts de tout em-*

poussiérage professionnel et ne présentant aucune lésion pulmonaire de type silicotique.

Cependant cette constatation ne détruit pas l'intérêt qu'un prélèvement biopsique (en particulier par biopsie de Daniels) peut avoir pour fonder la conviction médicale dans certains cas particulièrement difficiles s'il y a eu un risque professionnel réel et s'il existe des troubles fonctionnels et une image pulmonaire anormale même atypique.

3) *La préexistence d'une silicose ne semble modifier ni la symptomatologie, ni la topographie, ni le type histologique d'un cancer bronchique mais est à l'origine de difficultés pratiques qui concernent le diagnostic différentiel* entre les 2 maladies (en particulier sur le plan radiologique) et *surtout le traitement* du cancer en contre-indiquant souvent la chirurgie.

Une des meilleures façons de tenir compte de ces difficultés sur le plan médico-légal, sans remettre en question les fondements de la législation en la matière (qui fait de la silicose et du cancer deux affections entièrement indépendantes) pourrait consister, comme l'a fait à plusieurs reprises le Collège des Trois Médecins de Toulouse, à majorer le taux d'indemnisation lorsqu'une silicose grave s'oppose au traitement chirurgical d'un cancer bronchique.

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
M. Lareng.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 28 février 1972.

Vu le Président de thèse,
M. Planques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahlendorf (W.) : Silicose et cancer bronchique. *Strahlentherapie,* 1959. Suppl. n° 41, 125-129.
2. Albahary : Cancers professionnels, *E.M.C.*
3. Allen (M. L.) : Bronchogenic Carcinoma associated with pneumoconiosis. *J. Ind. and Toxic. Hyg.,* 1934, *16,* 346-347.
4. Allison (A. C.), Harington (J. S.) et Birbeck (M.) : An examination of the cytotoxic effects of silica on macrophages. *J. Exper. Med.,* 1966, *121,* 141-154.
5. Amsler : Asbestose pulmonaire. *Revue du praticien T8,* n° 11, 1958.
6. Anderson (C. S.) et Dible (J. H.) : Silicosis and Carcinoma of lung. *J. Hyg.* (Camb), 1938, *38,* 185-204.
7. Ashbaugh (D. G.) et Waddel (W. R.) : Silicose et cancer du poumon. *J. Thorac. cardio-vasc. Surg.,* mars 1970, *59,* n° 3, 352-358.
8. Ashley (D. J. B.) : *Brit. J. Cancer,* 1967, *21,* 243.
9. Ashley (D. J. B.) : Lung cancer in miners, *Thorax,* 1968, *23,* 87-91.
10. Astori (P.) : Cancre del pulmone in sigetto silicoto contributo casistico e considerazioni. *Clinica Bologna,* 1953, *14,* 47, 364-86.
11. Aueper (W. S.) : Silicose, Asbestose, cancer pulmonaire. Déc. 1955. *Am. J. clin. Path., 25,* n° 12, 1588-90.
12. Baetjer (A. M.) : Le cancer du poumon chez les ouvriers travaillant les chromates. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.,* nov. 1950, *2,* n° 5, 505-516.
13. Bidstrup : Cancer of the lung in chromate workers. *Brit. J. Ind. Med.,* 1951, *8,* 302.
14. Bonser (M.), Faulds (J. S.) et Stewart (M. J.) : Occupational cancer of urinary bladder in dyestuffs operatives and of the lung in asbestos textile workers and Iron Ore Miners. *Am. J. Clin. Path.,* 1955, *25,* 126-134.

15. Bourasset (A.) et Galland (G.) : Cancer des voies respiratoires et exposition aux sels de nickel. *Arch. Mal. Prof.*, janv.-fév. 1966, *27*, n^{os} 1-2, 227-229.

16. Bourret (J.), Roche et Tolot (F.) : Diagnostic clinique et radiologique des formes pseudo-tumorales de la silicose. *Journées françaises de Pathologie minière*, 1956, *26*, 10.

17. Boyd (J. T.), Doll (R.), Faulds (J. S.) et Leiper (J.) : Cancer du poumon chez les mineurs de minerai de fer. *Brit. J. Ind. Med.*, av. 1970, *27*, n° 2, 97-105.

18. Bradshow (H. H.) et Chodoff (R.) : Anthraco-silicose simulant un cancer pulmonaire. *Am. Rev. Tub.*, 1939, *39*, 817.

19. Braun (H.) : Silicose et cancer bronchique. *Med. Klin*, Berl., 1956, *51*, 1863-1865.

20. Braun (D.) et Truan (T.) : An epidemiological study of lung cancer in asbestos miners. *A.M.A. Arch. of Ind. Health*, 1958, 634-653.

21. Braun (P.), Guillerm (J.), Pierson (B.) et Sadoul : A propos du cancer bronchique chez les mineurs de fer. *Rev. Med. Nancy*, août-sept. 1960, T. 85, 702-708.

22. Breslow (L.) : Occupational factors in lung cancer. *Publ. Health Rep.*, 1953, *68*, 286-288.

23. Brown (S.) : National Coal Board Scientific Dept. *London*, 1962, Réf., n° 5 C, 849-MR-41.

24. Brunkmann (O.) : Gesteinstaublunge und Krebs. *Med. Wschr*, 1957, *11*, 532-535.

25. Bryson (G.) et Bischoff (F.) : Silicate Induced Neoplasms. *Prog. Exp. Tumor*, Res. 9, 1967, 77-164.

26. Campbell (P. A.) : Effects of precipitated silica and of iron oxyd on incidence of primary lung tumors in mices. *Brit. Med. J.*, 1940, 275-280.

27. Campbell (P. A.) : *Brit. Med J.*, 1942, 217.

28. Campbell (P. A.) : *Brit. Med. J.*, 1943, 179.

29. Cavigneaux (A.), Cabasson (G. B.), Delplace (Y.) et Tuffel (C.) : La mort du Silicotique. *Arch. Mal. prof.*, 1969, *30*, n° 6, 343-346.

30. Chabannes (P.) : Contribution à l'étude des problèmes posés par l'association de silicose et de cancer du poumon. *Thèse*, Lyon, 1958, n° 128.

31. Charr (H.) : Carcinoma of bronchus in association with anthracosilicosis. *Am. J. Cancer Scie*, 1937, *194*, 535.

32. Chatgidakis (C. B.) : *Brit. J. Ind. Med.*, 1963, *20*, 236.

33. Chiurgo (G. A.) : Lavaro e tumori. *Arch. Med. Mutualistica*, 1959.

34. Cochrane (A. L.), Cox (J. G.) et Jarman (T. F.) : *Brit. Med. J.*, 1952, *2*, 843.

35. Constans (P.) : Le cancer du poumon chez les mineurs de fer. *Gaz. Méd. France*, 10 nov. 1961, *68*, n° 21, 2 561-2 565.

36. Cross (K. W.), MC. Dowell (L. A.) et Posner (E.) : *Brit Med. J.*, 1958, *1*, 862.

37. Davis (W. C.) et Snow (W. T.) : *J. Thorac. Surg.*, 1958, *36*, 185.

38. Delepoule (E.) : Le cancer primitif des bronches chez les mineurs de charbon du bassin du Nord et du Pas-de-Calais. Etude clinique et problèmes diagnostiques et thérapeutiques. *Thèse*, Lille, 1960, n° 14.

39. Del Fabro (V.), Doglioni (L.), Dusi (U.) et Pellegrini (P.) : L'association silicose-cancer avec considération particulière du problème dans la province de Belluno. *Lutta contr. Tub.*, juill.-août 1962, *32*, n^{os} 7-8, 553-631.

40. Desbordes (J.) et Coll : Cancer broncho-pulmonaire sur Asbestose. *J. Franc. Med. Chirurg. Thorac*, déc. 1968, *22*, n° 7, 809.

41. Desmeules (R.) et Richard (P.) : Cancer bronchique associé à certaines maladies pulmonaires. *Union Med. Canada*, fév. 1955, *84*, n° 2, 138-145.

43. Doll (R.) : *Brit. Med. J.*, 1953, *2*, 521.
2, 982.

43. Doll (R.) : *Brit. Med. J.*, 1953, 2-521.

44. Doll (R.) : Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit. J. Ind. Med.*, 1955, *12*, 81-86.

45. Doll (R.) : *Brit. J. Ind. Med.*, 1958, *15*, 214.

46. Doll (R.) : Le cancer professionnel du poumon. *Brit. J. Ind. Med.*, juillet 1959, *16*, n° 3, 181-190.

47. Doll (R.), Hill (A. B.), Gray (P. G.) et Parr (E. A.) : *Brit. Med. J.*, 1959, *1*, 332.

48. Doll (R.) : Industrial Pulmonary Disease, edited by E.J. King et C.M. Fletcher. London 1960. J. et A. Churchill ltd, 208-220.

49. Dunn (J. E.) Jr et Weir (J. M.) : Etude prospective de la mortalité de plusieurs groupes professionnels, cancer du poumon. *Arch. Environ. Health,* juillet 1968, *17,* n° 1, 71-76.

50 Dunner (L.) et Sanger-Hicks (M.) : Le cancer bronchique dans les professions exposant aux poussières. *Brit. J. Tub.,* juillet 1953, *47,* n° 3, 145-149.

51. Eckart (R. E.) et Drinker (P.) : Experimental lung cancer. *Arch. Ind. Hyg.,* 1954, *9,* 449-450.

52. Fine (M. D.) et Jaso (J. Y.) : Silicosis and primary carcinoma of bronchus. *J.A.M.A.,* 1**0**4, *40,* 135.

53. Firket (J.) : Le problème du cancer du poumon dans la région industrielle de Liège, ces dernières années. *Proc. Roy Soc. Med.,* mai 1958, *51,* n° 5, 347-352.

54. Fruhling (L.) et Oppermann (A.) : Cancer pulmonaire et silicose. *Strasbourg Méd.,* juin 1952, *3,* n° 6, 389-394.

55. Fruhling, Chaumont et Oppermann : Cancer pulmonaire et silicose. *Presse Médicale,* 25 nov. 1952, 1564.

56. Fruhling (L.), Oppermann (A.) et Chaumont : La silicose ne prédispose pas au cancer bronchique. 29e Congrès Intern. Med. Légale Med. Sociale Med. Tr. 1er volume 392. Ped. Bourg. Bourger Luxembourg, 1953.

57. Galy (P.) et Coll : Les cancers broncho-pulmonaires de l'intoxication arsenicale chronique chez les viticulteurs du Beaujolais. *Lyon Med.,* octobre 1963, *27,* 94, n° 43, 735-744.

58. Gardner (L. U.) : The patho ond roentgen manifestations of pneumoconiosis. *J.A.M.A.,* 1940, *114,* 117, 534-535.

59. Gernez-Rieux (C.), Voisin (C.), Balgairies (E.) et Delepoule (E.) : Le cancer bronchique chez les mineurs de charbon du Nord de la France. *J. Franc. Med. chirg. Thor.,* 1960, *14,* n° 4, 473.

60. Gernez-Rieux, Voisin, Balgairies, Delepoule et Lenoir : *Lille Medical,* 1961, *6,* 551.

61. Giauni (G.) et Musante (E.) : Cancro e silicose. Discussione medico-legale e peritale sopra un caso clinico. *Rass Clin. Sci. Ist. Biochim. Ital.,* 1966, 4214, 112-118.

62. Goldman (K. P.) : Mortalité des mineurs de charbon par cancer du poumon. *Brit. J. Ind. Med.,* janv. 1965, *22,* n° 1, 72-77.

63. Goldman (K. P.) : Diagnostic du cancer du poumon chez les mineurs de charbon atteints de pneumoconiose. *Brit. J. Dis. Chest,* juillet 1965, *59,* n° 3, 141-147.

64. Gooding (C. G.) : *Lancet*, 1946, *2*, 891.
65. Gough (J.) : Low lung - cancer incidence in coal miners. *Lancet*, 1962, *2*, 1 296.
66. Gregorius (F.) : Le cancer du poumon dans l'industrie des chromates. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, mars 1952, *5*, n° 3, 196-197.
67. Grosse (H.) : Silikose und Lungenkrebs. *Arch. für Gewerbpath.*, 1955, *14*, n° 4, 357.
68. Grosse (H.) : Silikose und Lungenkrebs. *Med. Klinik*, 14 Fev. 1958, *53*, n° 7, 269.
69. Harting (F. H.) et Hesse (W.) : Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Grüben. *Vjsch Gesicht. Med. Appent. Gesundheit*, 1879, *30*, 296-309.
70. Heasman (M. A.), Liddell (F. D. K.) et Reid (D. D.) : *Brit. J. Indust. Med.*, 1958, *15*, 141.
71. Henke-Lubarsch : Facteurs étiologiques du cancer du poumon. *Handbuch der Speziellen Path. Anat. und Hist. III*, 4.
72. Higgins (I. T. T.), Oldman (P. D.), Cochrane (A. L.) et Gilson (J. C.) : *Brit. Med. J.*, 1956, *2*, 904.
73. Higgins (I. T. T.) et Cochrane (A. L.) : *Brit. J. Med.*, 1961, *18*, 93.
74. Horacek (J.) : Le cancer du poumon de Joachimstahl (mines d'uranium) après la 2e guerre mondiale. *Zschr Krebsporsch*, 1969, *72*, n° 1, 52-56.
75. Hueper (W. C.) : Probabilité de cancers relevant du milieu ambiant et causés par la pollution de l'air industriel. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.*, sept. 1950, *2*, n° 3, 325-328.
76. Hueper (W. C.) : Pollution de l'air et cancer du poumon. *Rhode Island. Med. J.*, 24 janv. 1953, 36.
77. Jacob (G.) et Bohling : Uber Haufigkeit und Besonderheiten des Lungenkrebs bei Asbestose. *Arch. für Gewerbehyg.* 1955, *14*, 10-28.
78. James (W. L. R.) : Le cancer primitif du poumon chez les mineurs du pays de Galles présentant la pneumoconiose. *Brit. J. Ind. Med.*, avr. 1955, *12*, n° 2, 87-91.
79. Kaway (M.), Amamoto (H.) et Harada (K.) : Etude épidémiologique du cancer du poumon professionnel. *Arch. Environnemental Health*, juin 1967, *14*, n° 6 859-864.
80. Kennaway (N. M.) et Kennaway (E. L.) : Studies of incidence of cancer of the lung and larynx. *J. Hyg.* (London), 1936, *36*, 236.

81. Kennaway (N. M.) et Kennaway (E. L.) : *Brit. J. Cancer*, 1947, *1*, 260.

82. Kennaway (N. M.) et Kennaway (E. L.) : Incidence of cancer of lung in coal miners in England and Wales. *Brit. J cancer*, 1953, *7*, 10.

83. Kergin (F. G.) : Silicotic and Tuberculosilicotic lesions simulating bronchogenic carcinoma. *J. Thorac. Surg.*, 1952, *24*, 547-567.

84. Kilpatrick (G. S.), Heppleston (A. G.) et Fletcher (C. M.) : *Thorax*, 1954, *9*, 260.

85. Klotz (M. O.) : Silicose et cancer du poumon associés. *Am. J. Cancer*, janv. 1939, *35*, n° 1, 38-49.

86. Koelsch (F.) : Lungenkrebs und Beruf. *Acta Un Int. Cancer*, 1938, *3*, 243-352.

87. Kujanska (A.), Mylak et Kossmann (S.) : Difficultés de diagnostic du cancer du poumon coexistant avec une pneumoconiose. *Polski Ty god Lek*, 1960, *15*, 825.

88. Kusak (V.) : Etiopathogénèse du cancer pulmonaire bronchogène chez les mineurs d'uranium. *Strahlentherapie*, nov. 1969, *138*, n° 5, 549-555.

89. Leicher (F.) : Uber die Silicosis der mediastinalen Lymphknoten und ihre Kumplicationen. *Virschox. Arch.* 1948, *315*, 341-375.

90. Loewy (J. E.) : Uber die Joachimstahler Bergkrankheit. *Vorlanfige Mitteihung Med. Klin.*, 1929, *24*, 121.

91. Lovelok (J. E.) : Cancer bronchique et silicose. *Brit. Med. J.*, 11 juillet 1939, n° 4 095, 8.

92. Mc Vittie (J. C.) : *Postgard Med. J.*, 1949, *25*, 618.

93. Maxwell (P.) : Silicosis and carcinoma of the lung. *Med. J. Australia*, 1934, *2*, 168.

94. Meiklejohn (A.) : Silicose in starstone workers some observations based on two hundred and seventy five necropsies. *Brit. J. Ind. Med.*, 1949, V6, *4*, 241.

95. Miners Phtisis Medical Bureau South Africa : *Bull. Hyg.*, 1946, *21*, 823.

96. Monaco (A.) et Monaco (G.) : L'associazione comtemporanea cancro-silicosi-tuberculosi del polmone. 17e congres Italiano di tisiologia e mal. app. resp. Napoli, 18-21 juin 1964.

97. Monaco (A) et Storniello (G.) : Considerazioni istologiche sul l'associazione cancro-silicosi-tuberculosi polmonare. *Riv. Tuberc.*, 1966, *143*, 252-259.

98. Montlibert (L.) et Roubille (R.) : A propos du cancer bronchique chez les mineurs de fer. *J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, 1960, n° 4, 435-439.

99. Morel, Planques (J.), Moreau (G.), Layssol (M.) et Girard (M.) : A propos de 2 observations de silicose pulmonaire sans image radiologique. *Soc. Méd. Travail*, séance du 15 novembre 1958, *Presse Méd.*, 1959, *4*, 154.

100. Morel (L.), Sendrail-Pesque (Mme), Bouissou (H.), Coll (J.), Girard (N.) et Dirat (J.) : Association de silicose et de cancer bronchique. *Arch. Mal. Prof.*, av.-mai 1960, *21*, n° 4-5, 225-227.

101. Muller (M.), Balgairies (E.) et Le Roux (L.) : A propos d'un cas de cancer chez un silicotique. *Revue de Méd. minière*, 3e année 1950, n° 11, 139.

102. Muller (M.), Marchand-Alphant (A.), Cuallaci (P.), Nadiras (P.) et Muller (P.) : A propos de 6 observations de silicose avec cancer pulmonaire. *Lille Méd.*, 1960, V-1, *36*.

103. Myers (C. E.) : Anthracosilicosis and bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest.*, 1967, *57*, 800-805.

104. Nealon (T. F.) Jr : Cancer et anthracosilicose. *Arch. Environ. Health.*, juin 1964, *8*, n° 6, 882-885.

105. Neitzel (E.) : Berufschadigungen durch radioaktive Substanzen. *Leipzig A. Barth*, 1935.

106. Nicod (J. L.) : Silicose et cancer — considérations pratiques. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1967, *97*, n° 12, 365-368.

107. Oosthuizen (S.) : Proceedings of the pneumoconiosis conference of Johannesburg, 1959.

108. Osburn (H. S.) : Cancer du poumon dans un district des mines de Rhodesie. *South Afric. Med. J.*, 25 octob. 1969, *43*, n° 43, 1 307-1 312.

109. Owen (W. G.) : Mésothéliome diffus et exposition à l'amiante dans la région de Merseyside. *Brit. Med. J.*, 25 juill. 1964, n° 5 403, 214-218.

110. Pancoast (H. K.) et Pendergrass (E. P.) : Rœntgenologic aspect of Pneumoconiosis and its differential diagnosis. *J.A.M.A.*, 1035, *101*, 404-440.

111. Perez (D. E.) : Cancer du poumon et pneumoconiose. *Medicina segur. Trabl.*, Juin, Juillet, Sept. 1957, n° 20, 5-14.

112. Pierquin (L.), Pernot (C.) et Kessler (Y.) : Cancer bronchique et profession. *Arch. Mal. Prof.*, mars 1965, *26*, n° 3, 113-125.

113. Pirchan (A.) et Sikl (H.) : Cancer of the lung in miners of Jochimov. *Am. J. cancer*, 1932, *16*, 681.

114. Raikhman (Y. G.) : Quelques caractères particuliers de l'évolution du cancer du poumon dans la silicose. *Klinitchescaiia, Med.*, Moscou 1965, *43*, n° 12, 64-66.

115. Rosselet (P. J.) : A propos d'un cas d'association de silicose et de cancer broncho-pulmonaire. *Rev. Méd. Suisse Rom.* 25 nov. 1953, *73*, n° 11, 972-977.

116. Roussel (J.), Pernot (C.), Schoumacher (P.) et Pernot (M.) : Pneumoconiose des mineurs de fer et cancer du poumon. *J. Radiol. et Electror.*, nov. 1960, *41*, n° 11, 660-666.

117. Roussel, Pernot, Schoumacher, Pernot (Mme) et Pierson : Cancer bronchique et pneumoconiose des mineurs de fer. *Arch. Mal. Prof.*, déc. 1960, *21*, n° 12, 755.

118. Roussel, Pernot, Schoumacher et Kessler : Considérations statistiques sur le cancer bronchique du mineur de fer du bassin de Lorraine. *J. Radiol. Electror.*, oct. 1964, *45*, n° 10, 541-546.

119. Rulliere (R.) et Dessirier (J. L.) : Tumeurs malignes des bronches, de la trachée et des poumons. *E.M.C. Poumon* 1968. fasc. 6022, A 10, 5.

120. Ruttner (J. R.) : Questions of silicosis as etiologic factor in pulmonary cancer. *Oncologia*, 1949, *2*, 115.

121. Ruttner (J. R.) : La silicose peut-elle jouer un rôle étiologique dans le développement des tumeurs ? *C.N.R.S.*, 1950, vol. 11, n° 5, 21e partie, 909.

122. Ruttner (J. R.) et Heer (H. R.) : Silikose un Lungenkrebs. *Schweiz. Med. Wschr.*, 22 Fev. 1969, *99*, n° 8, 245-249.

123. Santi (L.) et Porro (G.) : Aspetti anatomoradiologici della cancro silicosi. *Ric. Infort. Mal. Profes.*, 1958, *45*, 423-434.

124. Schautz (R.) et Klein (W.) : Cancer bronchique et silicose. *Chirurg.*, mars 1960, *31*, n° 3, 135-141.

125. Schoch (H.) : Silikose und Lungenkrebs. *Zeitschr. für Unfallmedizin und Berufs-Krankheiten*, 1954, *47*, 138 et 184.

126. Schulte (G.) : Pneumokoniosen der Ruhrberglente und Lungkarzinom. *Fortsch - a - d - Geb d Röntgenstr*, 1931, *41*, 444.

127. Schultz (O.) : *Arch. f. Gewerbepath, Gewerbehyg*, 1935, *6*, 117-143.

128. Scott (J. K.) : Diagnostic du cancer du poumon chez les mineurs de charbon. *Brit. J. Dis. Chest.*, juill. 1961, *59*, n° 3, 133.

129. Sebag (F.), Ingenito (L.), Kleisbauer (J. P.) et Laval (P.) : Association silicose pulmonaire et cancer bronchique. *Marseille Méd.*, 1970, *107*, n° 9, 671-674.

130. Sikl (H.) : Uber der Lungenkrebs der Berglent in Joachimstahl. 2 - Krebsforsch, 1930, *32*, 609-613.

131. Smith (L. W.) : Pneumoconiosis and lung cancer with special reference to silicosis and asbestosis. *Arch. Ind. - Med. and O.M.B.*, 1950, vol. 24, n° 1, 104.

132. Smith (R. A.) : Le cancer du poumon chez les mineurs. *Brit. J. Ind. Med.*, octobre 1959, *16*, n° 4, 318-323.

133. Sporlein (S.) : Schützt die silikose von Lungenkrebs ? *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*, 1952, *89*, 197.

134. Stewart (M. J.) et Faulds (J. S.) : The pulmonary fibrosis on haematite miners. *J. Path. Bact.*, *39*, 134, 233-253.

135. Stocks (P.) : *Brit. J. cancer*, 1959, *6*, 99.

136. Takeda (K.), Kikuchi (K.), Kobayashi (H.), Aizawa (M.), Kodawa (T.) et Toyofuku (Y.) : Gan no Riusho, 1964, *10*, 627.

137. Taylor et Brian : Annual cancer report. *United Birmingham Hospitals*, 1954, *2*, 14.

138. Telesky (I.) : Occupational cancer of the lung. *J. Ind. Hyg. and Toxic*, 1937, *19*, 73.

139. Thiele (A.), Rostoki (C.), Saupe (E.) et Schmorl (G.) : Uber der Schnieberger Lungenkrebs. *München. Med. Wschr.*, 1924, *71*, 24-25.

140. Touraine (R. G.) : A propos des cancers broncho-pulmonaires développés au niveau des calcifications et des cicatrices. *Poumon et cœur*, 1958, 881-884.

141. Tsuchiya (K.) : Le rapport entre la profession et le cancer, en particulier le cancer du poumon. *Cancer*, fév. 1965, *18*, n° 2, 136-144.

142. Turner (H. M.) et Grace (H. G.) : Investigation into cancer mortality among males in certain Sheffield trades. *J. Hyg.* (Camb.), 1938, *38*, 90-103.

143. Vigliani (E. C.) et Pernis (B.) : Aspects immunologiques de la silicose. *Adv. Tuberc.*, 1966, Res. *12*, 230-279.

144. Vorwald (A. J.) et Kerr (J. W.) : Pneumoconiosis and pulmonary carcinoma. *Am. J. cancer*, 1932, *16*, 681.

145. Vorwald (A. J.) et Kerr (J. W.) : Pneumoconiosis and pulmonary carcinoma. *Amer. J. of Path.*, 1938, *14*, 49-57.

146. Waitz : Zur Pathophysiologie der Lungenfibrosen von besanderen der Silikose und ihre Komplicationen Tuberkulose und Krebs. *Beiträge Z Silikose Forschung*, 1955, *33*, 31-60.

147. Weissman (H.) : Silicosis and bronchogenic carcimona. *Am. Rev. Tub.*, 1957, *76*, 1 088-1 093.

148. Westermann : Fréquence et symptomatologie clinique du cancer du poumon au cours de la silicose. *Bull. Bibliog. de doc. techn.*, juin 1952, n° 6.

149. Wiesinger (H.) : Der Krebs in Blickwinkel der Silikose. *Munch. Med. Wsch.*, 1955, *97*, 875-876.

150. Williams (J. W.) : Alveolar metaplasia : its relationship to pulmonary fibrosis in industry and the developement of lung cancer. *Brit. J. Cancer*, 1957, *11*, 30-42.

151. Woodruff (W.) et Kelley (W. O.) : Cas de masse silico-tuberculeuse simulant le cancer pulmonaire. *J. Thor. Surg.*, 1947, *16*, 282.

152. X : Cancer du poumon chez les mineurs. *Press. Méd.*, 23 novembre 1968, *76*, n° 45, 2 162.

153. X : Mineur de charbon, pneumoconiose et cancer du poumon. *Brit. Med. J.*, 2 déc. 1967, *4*, n° 5 578, 502-503.

154. Zappata (A.) : *Acad. Med. Torino*, 1950, T 65, n° 11, 462.

Imp. FOURNIÉ
27, boulev. Riquet
TOULOUSE
3-72 - D. L. 72-1 - 2362